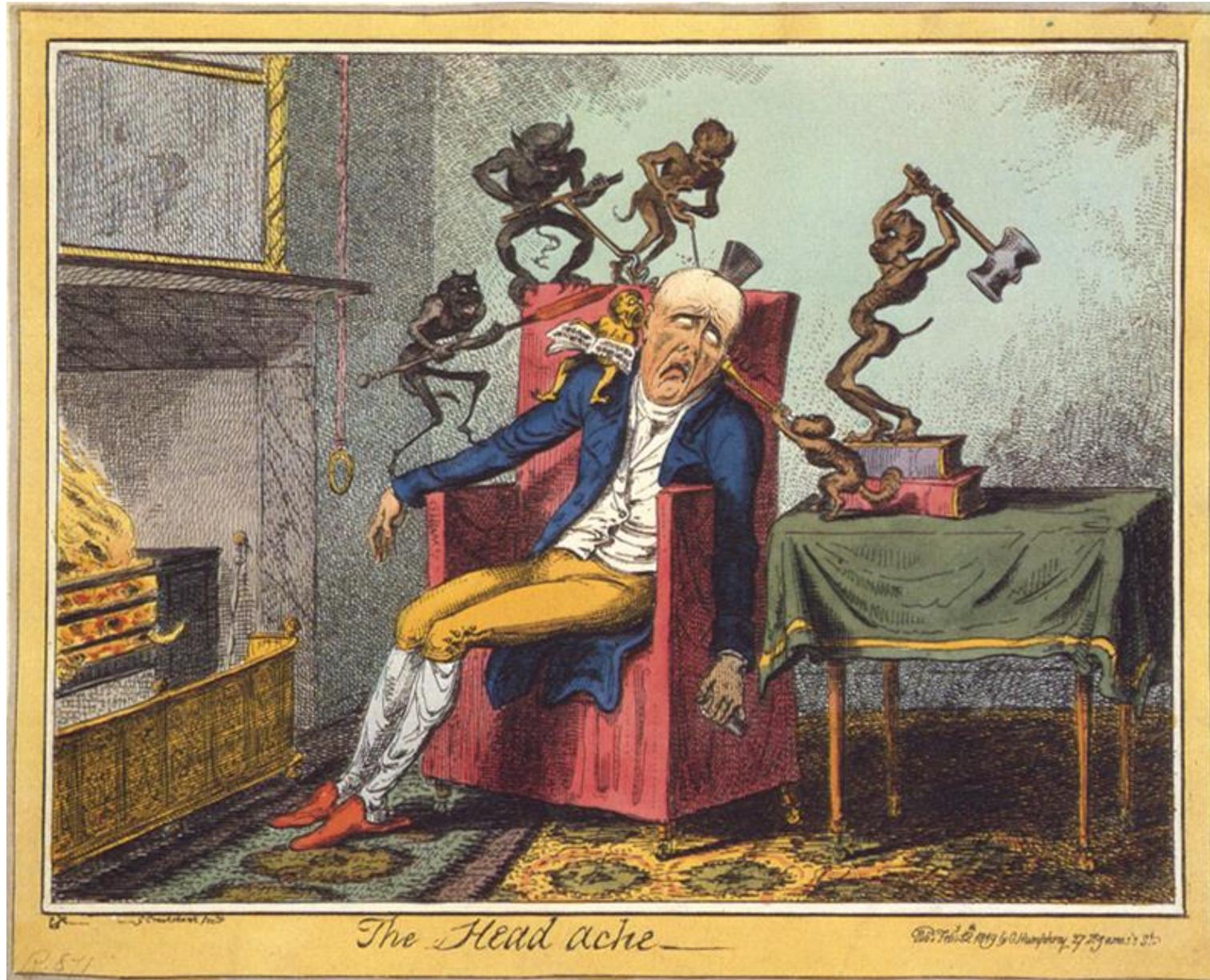


# Боль



Международная ассоциация по изучению боли (IASP) дала следующее определение понятию боль:

**Боль — неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения.**

- То есть боль, как правило, нечто большее, чем чистое ощущение, связанное с существующим или возможным органическим повреждением, поскольку обычно сопровождается эмоциональным переживанием.
- **Боль** - системная реакция организма, возникающая на действие повреждающего фактора и направленная на избавление организма от него.  
П. К. Анохин.

# Системная реакция проявляется комплексом реакций

- **Соматические** - обеспечивают уход организма от повреждающего агента (двигательные).
- **Вегетативные** - перестройка работы внутренних органов на новый уровень, изменяется гемодинамика. В результате обеспечивается работа органов на постоянном уровне. Эти реакции обеспечиваются за счёт вовлечения в ответный процесс вегетативной нервной системы и желез внутренней секреции.
- **Эмоциональные реакции** - обеспечиваются высшими отделами центральной нервной системы.
- **Боль** - психофизиологический феномен, обеспечивающий перестройку внутри организма, меняя его отношения с внешней средой.

# Как системная реакция организма боль состоит из 3-х процессов:

- возбуждение рецепторов;
- проведение импульсов в центральную нервную систему и возбуждение центральных структур;
- комплекс эффективных реакций, направленных на избавление организма от вредного фактора.

# Термин «ноцицепция» был введен Чарльзом Скоттом Шеррингтоном,



Чарльз Скотт Шеррингтон (1857-1952)  
англ. Charles Scott Sherrington

Термин позволил более чётко дифференцировать между физиологическим характером нервной активности при повреждении ткани и психологической реакцией на физиологическую боль. Слово «ноцицепция» происходит от латинских слов *nocere* — вредить и *capere* — брать, взять, принимать.

# Ноцицэ́пция; ноциперцэ́пция; физиологическая боль

- Ноцицэ́пция; ноциперцэ́пция; физиологическая боль — это активность в афферентных (чувствительных) нервных волокнах периферической и центральной нервной системы, возбуждаемая разнообразными стимулами, обладающими пульсирующей интенсивностью.
- Данная активность генерируется ноцицепторами, или по-другому рецепторами боли, которые могут отслеживать механические, тепловые или химические воздействия, превышающие генетически установленный порог возбудимости.
- Получив повреждающий стимул, ноцицептор передаёт сигнал через спинной мозг и далее в головной.
- Ноцицепция сопровождается также самыми разнообразными проявлениями и может служить для возникновения опыта боли у живых существ.
  - Когда ноцицепторы стимулируются, они передают сигналы через сенсорные нейроны в спинном мозге. Эти нейроны высвобождают глутамат, главный нейромедиатор, который пересылает сигналы от одного нейрона к другому через синапсы.
  - Если сигналы поступают в ретикулярную формацию и таламус, ощущение боли возникает в сознании в тупой, плохо локализуемой форме.
  - Из таламуса сигнал может направляться в соматосенсорную кору головного мозга, и тогда боль локализуется более чётко и ощущается с более определёнными характеристиками.
  - Ноцицепция может также вызывать менее определённые автоматические реакции, не зависящие от сознания, такие как бледность, потоотделение, брадикардию, гипотонию, головокружение, тошноту и обморок.

# Выделяют 2 вида болевой чувствительности.

- **Протопатическая** - возникает под действием любого неповреждающего фактора (прикосновение, температура). Это сильная боль тянущего характера, не имеет точной локализации не вызывает адаптации (т. е. к ней нельзя привыкнуть). Это наиболее примитивный вид болевой чувствительности.
- **Эпикритическая болевая чувствительность** - возникает только под действием повреждающего фактора: носят острый режущий характер, обладают точной локализацией, но к ней можно приспособиться (явление адаптации). Это более новый путь болевой чувствительности.

# Классификация боли.

- **По причине возникновения болевых ощущений:**
  - **физиологическая** - возникает как адекватная ответная реакция на действия повреждающего фактора.
  - **патологическая** - возникает при поражении нервной системы или на действие неповреждающего фактора (каузалгия).
- **По времени возникновения и продолжительности болевых ощущений:**
  - острая - кратковременная, в виде приступов.
  - хроническая - более длительная.
- **По локализации болевых ощущений:**
  - **местная** - в месте действия повреждающего фактора;
  - **проэксциционная** - возникает в зоне иннервации повреждённого волокна.
- **По виду раздражаемых рецепторов:**
  - интероцентивная.
  - экстроцентивная.
  - проприоцентивная.
- **Также выделяют боль соматическую и висцеральную.**
  - **Соматическая боль подразделяется на:**
    - **поверхностную** - возникает при поражении кожи и слизистых оболочек, подкожной жировой клетчатки - от экстерорецепторов - характеризуется свойствами эпикритической болевой чувствительности;
    - **глубокую** - возникает при поражении мышц, суставов, суставных сумок, других глубоко расположенных образований - от проприорецепторов - характеризуется всеми свойствами протопатической болевой чувствительности.
  - **Висцеральная боль. Возникает при поражении внутренних органов** - от интерорецепторов. При максимальном растяжении полых органов, действии химических веществ, нарушения гемодинамики. Характеризуется свойствами протопатической болевой чувствительности.

# Клиническая классификация боли

## *По локализации:*

- соматическую поверхностную (в случае повреждения кожных покровов),
- соматическую глубокую (при повреждении костно-мышечной системы),
- висцеральную (при повреждении внутренних органов).

## *По месту повреждения структур нервной системы:*

- Боли, возникающие при повреждении периферических нервов, называют нейропатическими болями, а при повреждении структур ЦНС - центральными болями

## *При не совпадении боли с местом повреждения выделяют:*

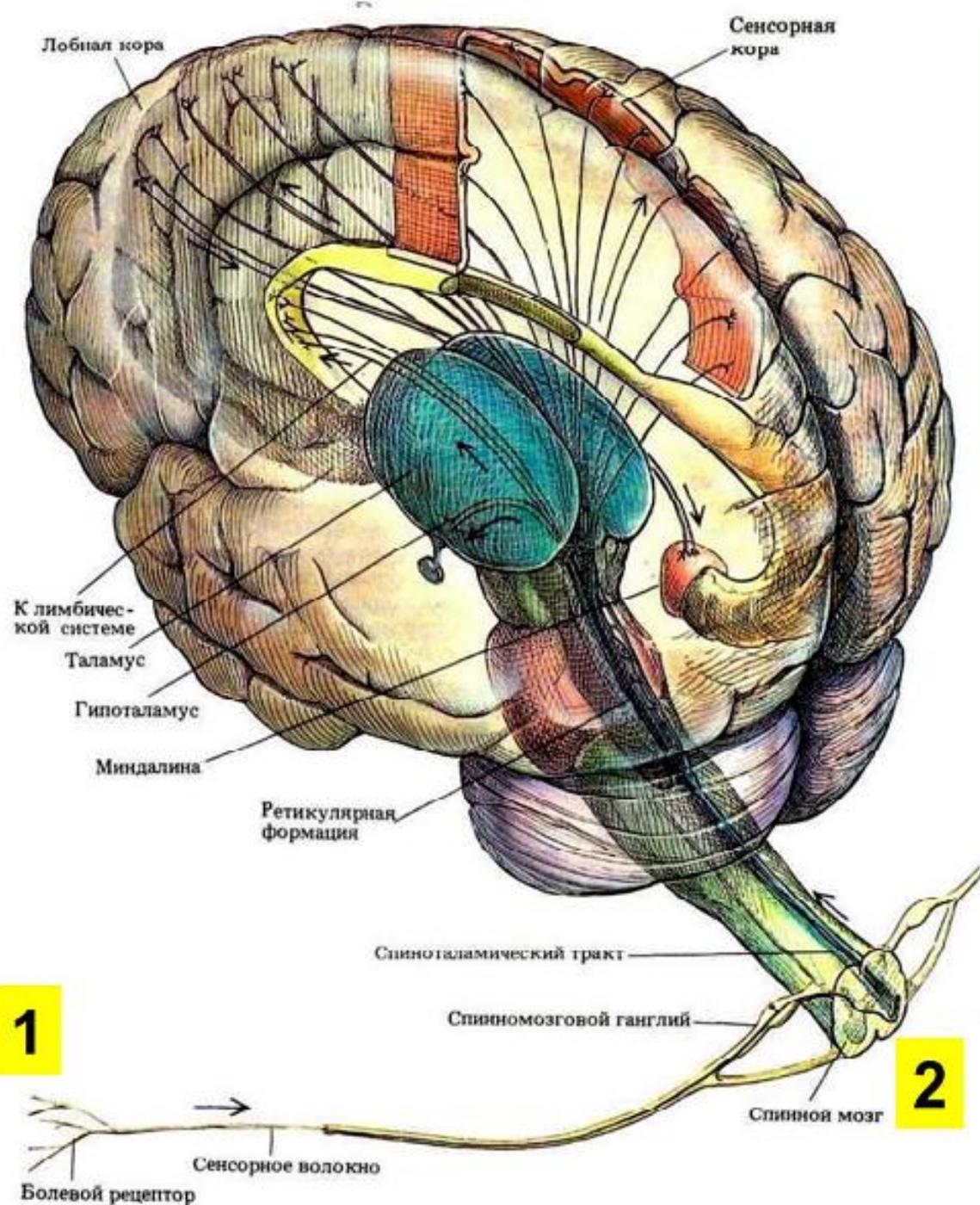
- проецируемую боль (например, при сдавлении спинномозговых корешков, боль проецируется в иннервируемые ими области тела).
- отраженную боль (возникает вследствие повреждения внутренних органов и локализуется в отдаленных поверхностных участках тела. Иными словами, по отношению к кожной поверхности боль отражается на соответствующем дерматоме, например в виде зон Захарьина-Геда.)

## **По временным характеристикам:**

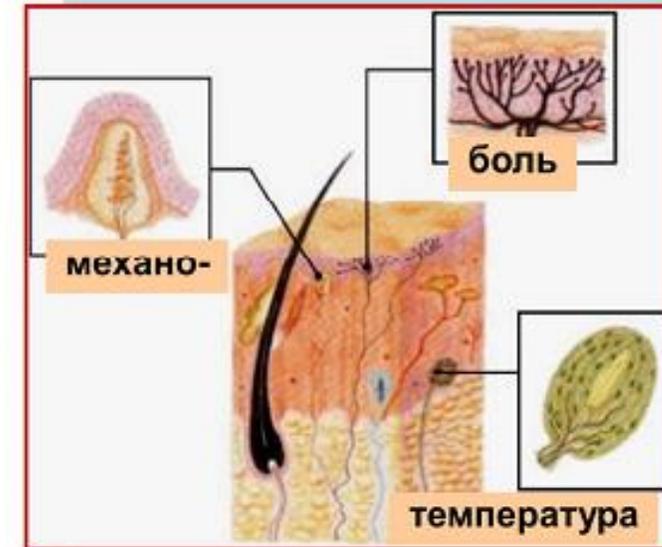
- Острая боль - это новая, недавняя боль, неразрывно связанная с вызвавшим ее повреждением и, как правило, является симптомом какого-либо заболевания. Такая боль исчезает при устранении повреждения.
- Хроническая боль часто приобретает статус самостоятельной болезни, продолжается длительный период времени даже после устранения причины, вызвавшей острую боль. Наиболее приемлемым сроком для оценки боли как хронической, считается ее продолжительность более 3 мес

# Боль, с которой чаще всего сталкивается в своей практике поликлинический врач:

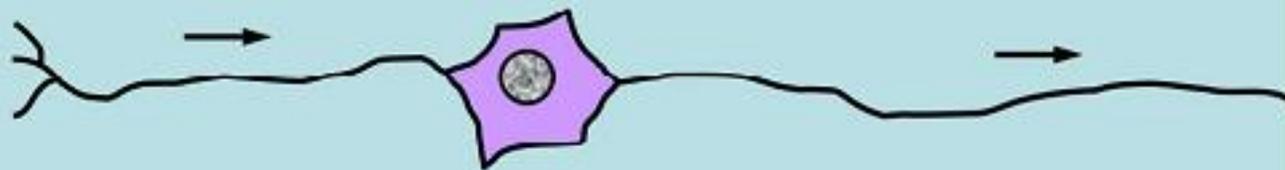
- головная боль (мигрень, пучковые или кластерные головные боли, хроническая пароксизмальная гемикрания и головные боли мышечного напряжения; вторичные или симптоматические - следствие перенесенной черепно-мозговой травмы, сосудистой патологии мозга, опухолей и т.д.).
- боль, связанная с воспалением элементов опорно-двигательного аппарата (суставные боли, дискогенные радикулиты, миофасциальные боли, миалгии)
- абдоминальные боли
- лицевые боли
- боль при травме (ушибы, вывихи)
- боль при повреждениях кожи (ссадины, ожоги)
- зубная боль и боль после стоматологических вмешательств
- боль при стенокардии
- менструальная боль
- боль у онкологических больных



1. Болевой рецептор (свободное нервное окончание нейрона спинномозгового ганглия).
2. Спинальный мозг (задние рога серого вещества).



СТИМУЛ



ЦНС

### Три составляющие всякой сенсорной системы:

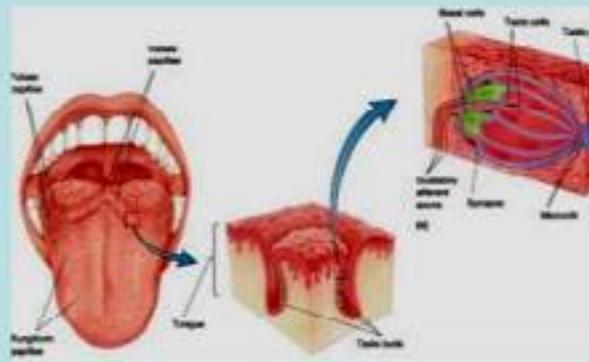
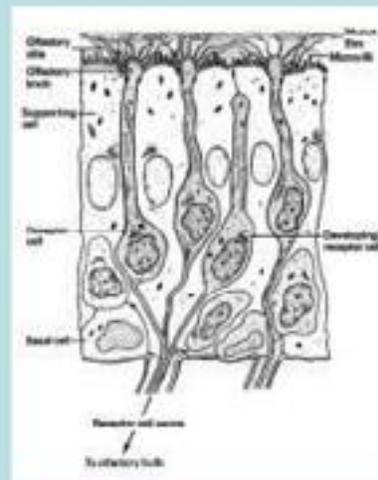
1) Рецепторы (чувствительные клетки или чувствительные отростки нервных клеток)



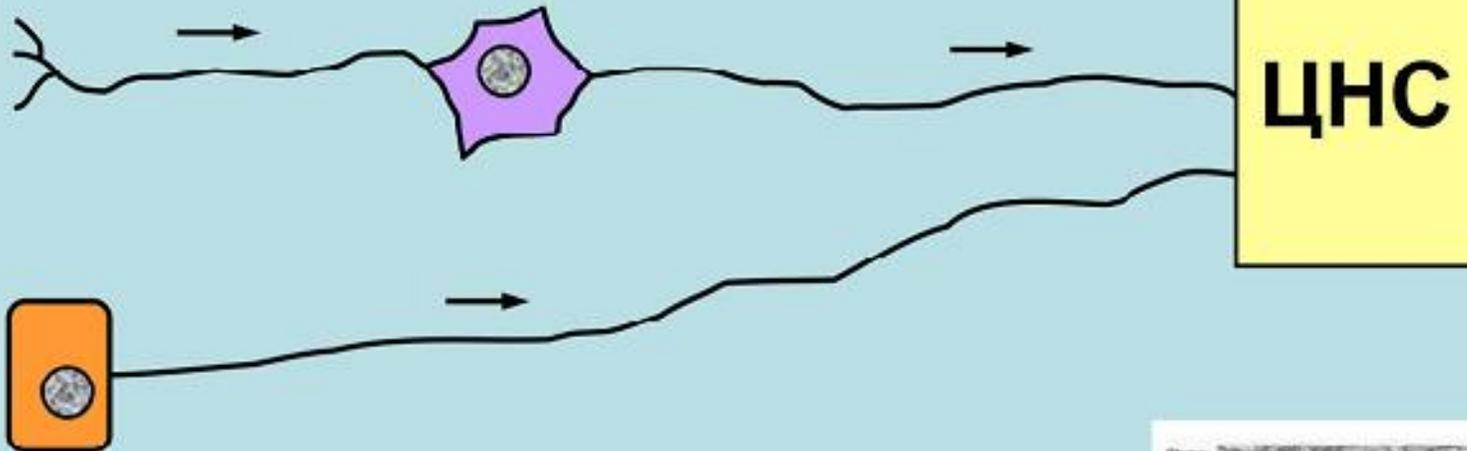
2) Проводящие нервы (спинномозговые и черепные)



3) Обработывающие структуры спинного и головного мозга (высшие центры – в коре больших полушарий)



СТИМУЛ

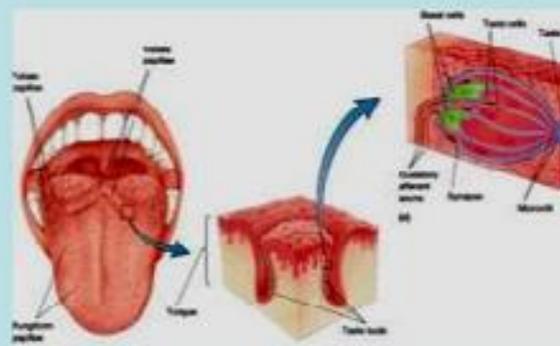
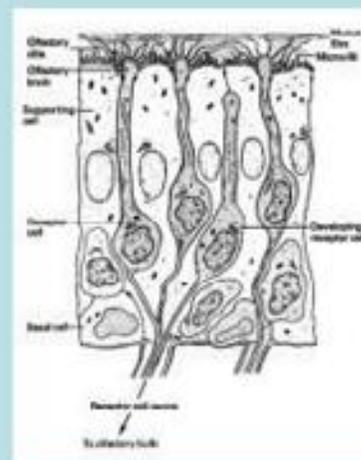


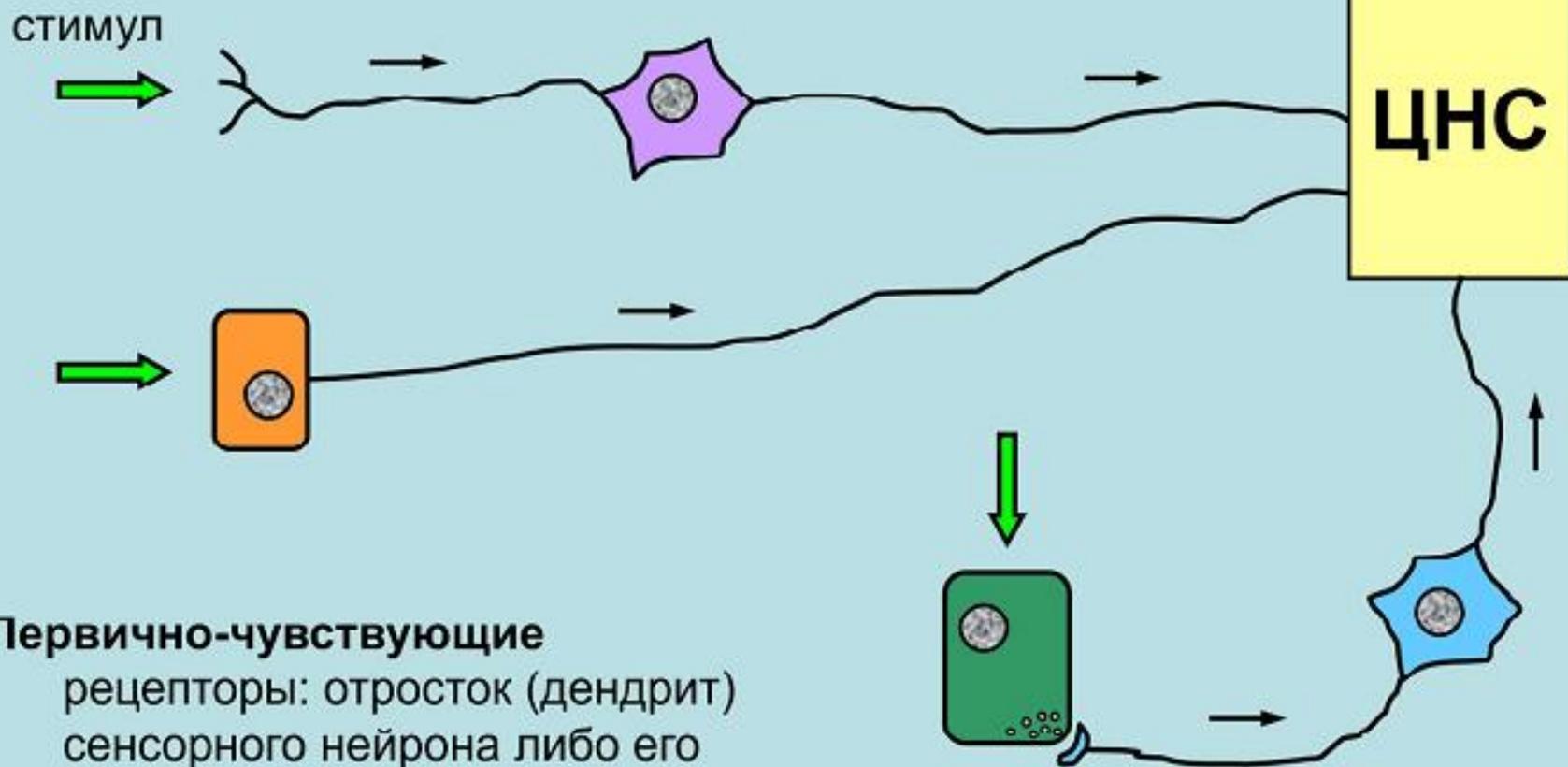
### Первично-чувствующие

рецепторы: отросток (дендрит) сенсорного нейрона либо его тело.

В этом случае проводящий нерв образован аксонами сенсорных нейронов:

- обонятельная система
- системы болевой, кожной и мышечной чувствительности
- рецепторы системы внутренней чувствительности





### Первично-чувствующие

рецепторы: отросток (дендрит) сенсорного нейрона либо его тело.

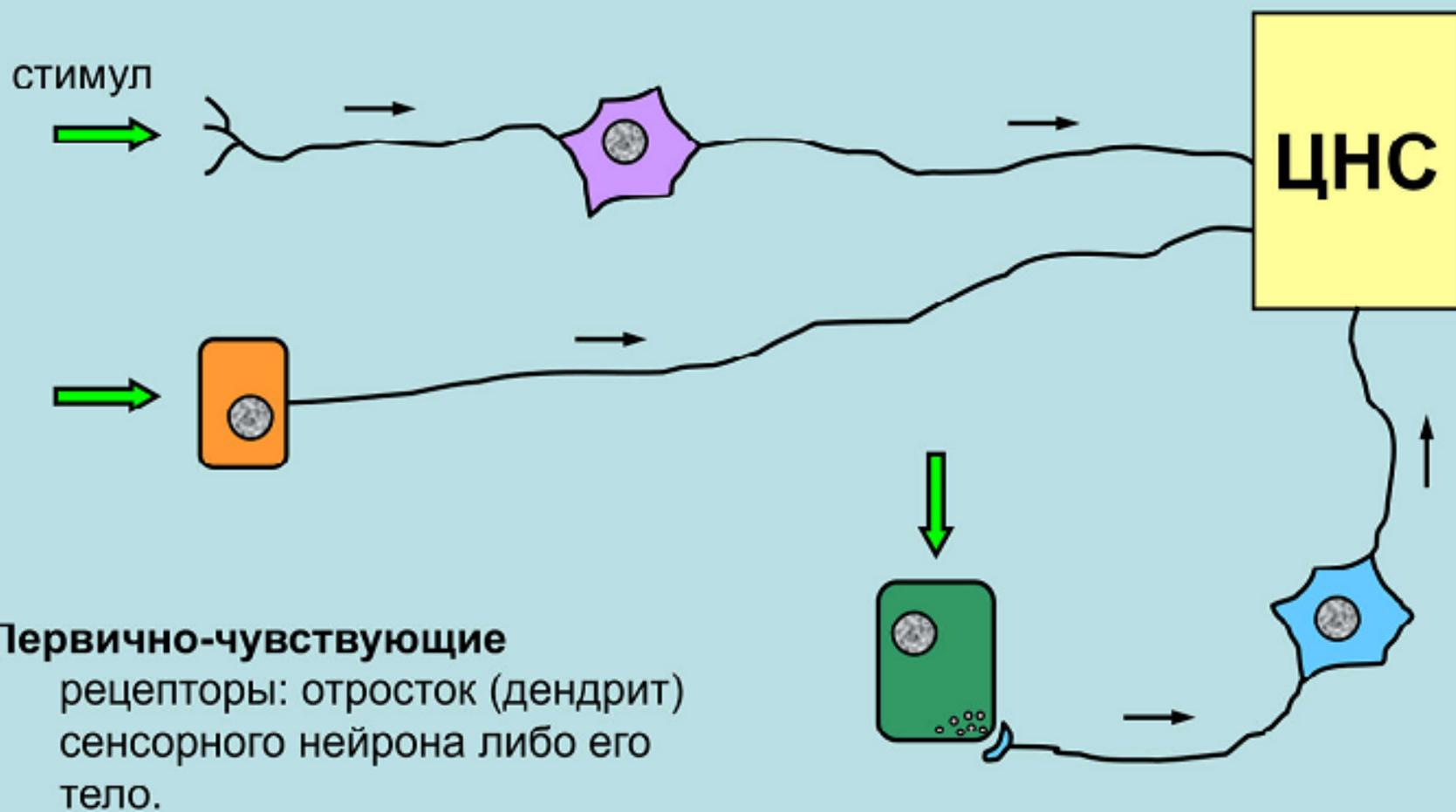
В этом случае проводящий нерв образован аксонами сенсорных нейронов:

- обонятельная система
- системы болевой, кожной и мышечной чувствительности
- рецепторы системы внутренней чувствительности

**Вторично-чувствующие** рецепторы: специализированные клетки (не нервные).

Нерв образован отростками особых проводящих нейронов:

- слуховая и вестибулярная системы
- вкусовая система
- зрительная система



**Первично-чувствующие**  
рецепторы: отросток (дендрит)  
сенсорного нейрона либо его  
тело.

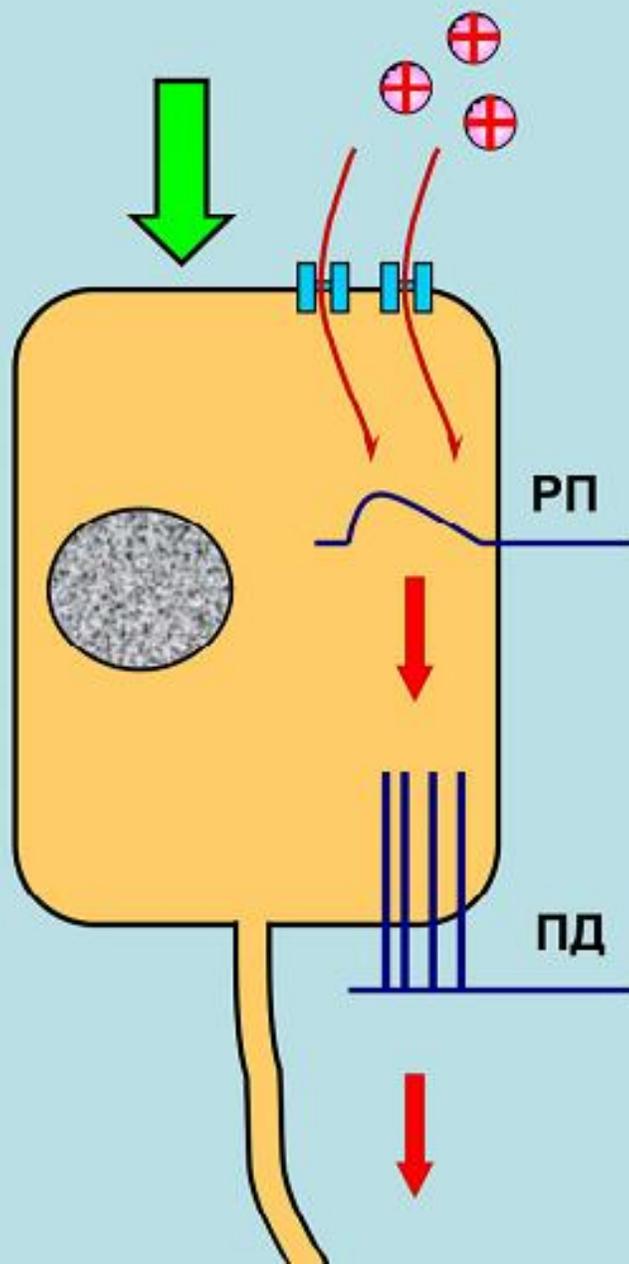
Изображенные на схеме нейроны относятся к периферической нервной системе и обычно располагаются в ганглиях соответствующих нервов.

**Вторично-чувствующие** рецепторы: специализированные клетки (не нервные).

Нерв образован отростками особых проводящих нейронов:

- слуховая и вестибулярная системы
- вкусовая система
- зрительная система

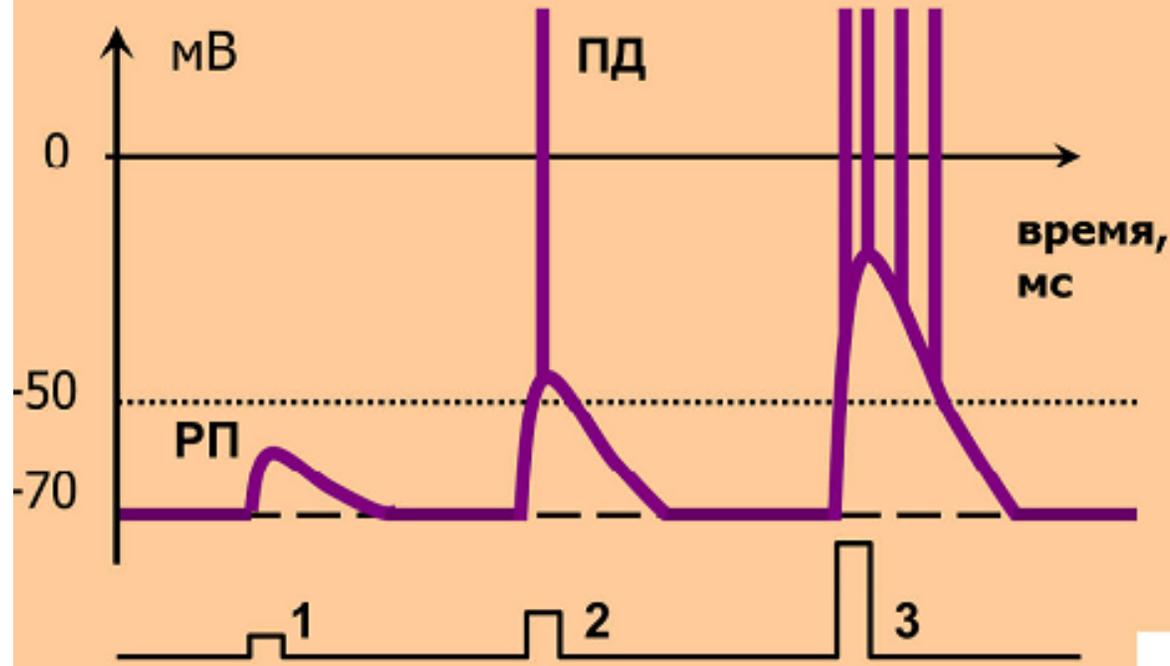
Стимул, как правило, вызывает открывание каналов для положительно заряженных ионов ( $\text{Na}^+$ ) на мембране рецептора



Вход ионов приводит к сдвигу внутриклеточного заряда вверх – рецепторный потенциал (РП)

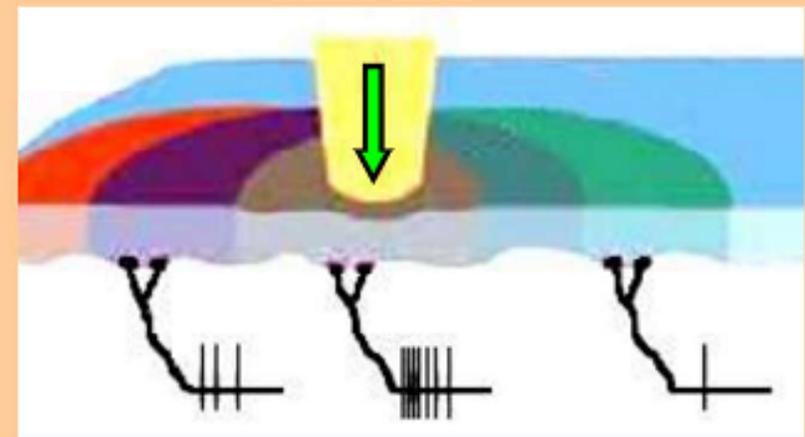
Рецепторный потенциал (подобно ВПСП) способен вызвать генерацию ПД, распространяющихся по аксону в ЦНС

Чем больше (сильнее) стимул, тем больше РП и чаще ПД («количество» сенсорного сигнала кодируется частотой ПД)

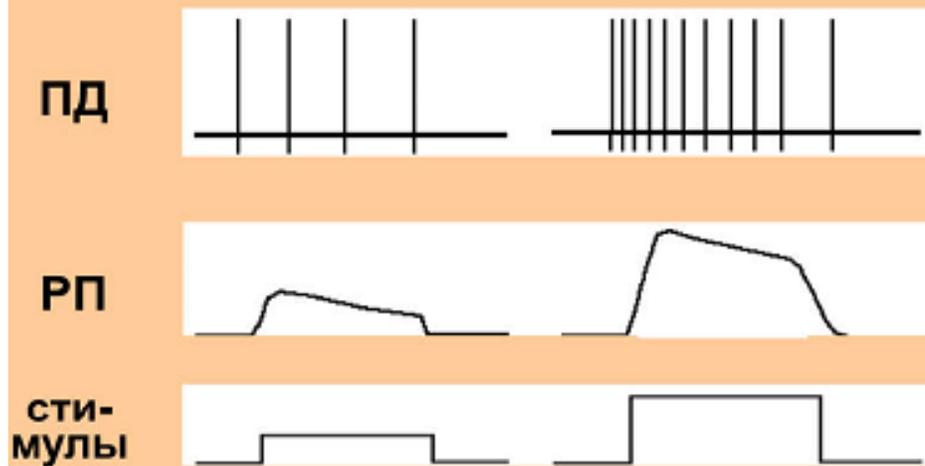


Реакция на короткие стимулы:

- 1) подпороговый;
- 2) слабый (пороговый);
- 3) сильный.



Реакция трех кожных рецепторов на прикосновение (зеленая стрелка в центре схемы)

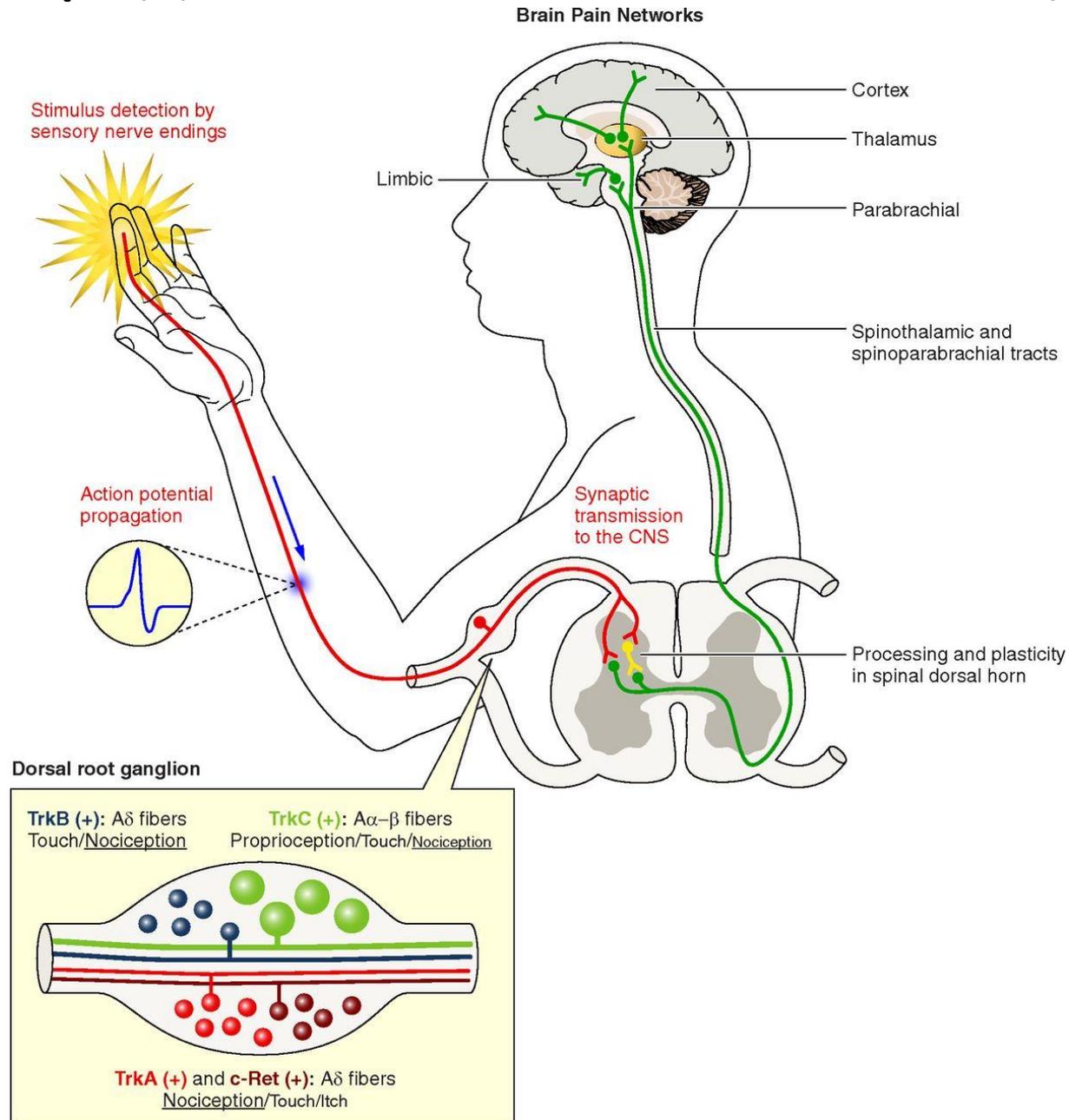


Реакция на длительные стимулы – слабый (слева) и сильный (справа)

# Распознавание повреждающих сигналов

- Механические, тепловые и химические стимулы распознаются чувствительными нервными волокнами, именуемыми ноцицепторами, которые расположены на коже и во внутренних областях, таких как надкостница или суставные поверхности.
- Концентрация ноцицепторов по всему телу различается, в основном они находятся на кожной поверхности и менее всего встречаются в глубоких внутренних поверхностях.
- Все ноцицепторы являются свободными нервными окончаниями, которые состоят только из конечных разветвлений осевого цилиндра чувствительного нейрона, благодаря чему и получили такое название, и они находятся вне ствола спинного мозга в спинном ганглии.
- Ноцицепторы обладают определённым порогом чувствительности, то есть необходим некоторый минимальный уровень стимуляции прежде, чем они приведут к генерации сигнала.
- В некоторых случаях возбудимость чувствительных волокон становится чрезмерной, превышая действительный уровень воздействия болевого стимула, что приводит к состоянию, называемому гиперчувствительностью к боли. Как только порог достигнут, сигнал передаётся по аксону нерва в спинной мозг.

# Передача болевых сигналов в центральную нервную систему



## Неоспиннобугорный путь (для быстрой боли)

Быстрая боль направляется через А $\delta$ -волокна, которые заканчиваются в сегменте I заднего рога спинного мозга. Здесь вторые по порядку в этом пути, передаточные нейроны вступают в дальнейший контакт и поднимают сигнал через позвоночные столбы. Эти волокна затем пересылают сигнал в вентролатеральные ядра таламуса. Оттуда третьи нейроны связываются с соматосенсорными полями коры головного мозга. Быстрая боль легко локализуется, если А $\delta$ -волокна стимулируются совместно с тактильными рецепторами.

## Палеоспиннобугорный путь (для медленной боли)

Медленная боль передаётся через медленный тип С-волокон к сегментам II и III заднего рога спинного мозга, также именуемым студенистым веществом. Здесь вторые по порядку в этом пути нейроны контактируют и пересылают сигнал в сегмент V заднего рога спинного мозга. Затем третьи нейроны присоединяются к волокнам быстрого пути, и направляются через переднелатеральный путь. Эти нейроны широко распространены в стволе мозга, одна десятая часть которых завершается в таламусе, а остальные — в продолговатом мозге, мосту и среднем мозге. Медленную боль сложно локализовать.

# Механизм возникновения болевых ощущений

Существует и признаны 2 теории механизма возникновения болевых ощущений:

- **теория Фрея (1895г)** - теория специфичности - болевые ощущения возникают при возбуждении специфических рецепторов (ноцицепторов).
- **теория Гольдшейдера (1894г)** - теория интенсивности - болевые ощущения могут возникать в любых рецепторах, но при действии на них очень сильных раздражителей.

В настоящее время обе теории приняты, т. е. возникшие болевые ощущения возможны при возбуждении и ноцицепторов и обычных рецепторов.

# Ноцицепторы

**Ноцицепторы** - специфические рецепторы, при возбуждении которых возникают болевые ощущения. Это свободные нервные окончания, которые могут быть расположены в любых органах и тканях и связаны с проводниками болевой чувствительности. Эти нервные окончания + проводники болевой чувствительности = сенсорная болевая единица. Большинство ноцицепторов имеет двойной механизм возбуждения, т. е. могут возбуждаться под действием повреждающих и неповреждающих агентов.

## • Механорецепторы:

- располагаются в коже, слизистых оболочках, эпидермисе, мышцах, суставах;
- возбуждаются механическими раздражителями (или повреждающими факторами), тепловыми раздражителями (до 40 оС);
- импульсы поступают в центральную нервную систему по волокнам группы А, лишь от рецепторов эпидермиса - по волокнам группы С;
- обеспечивает целостность покровов (оболочек).

## • Хеморецепторы:

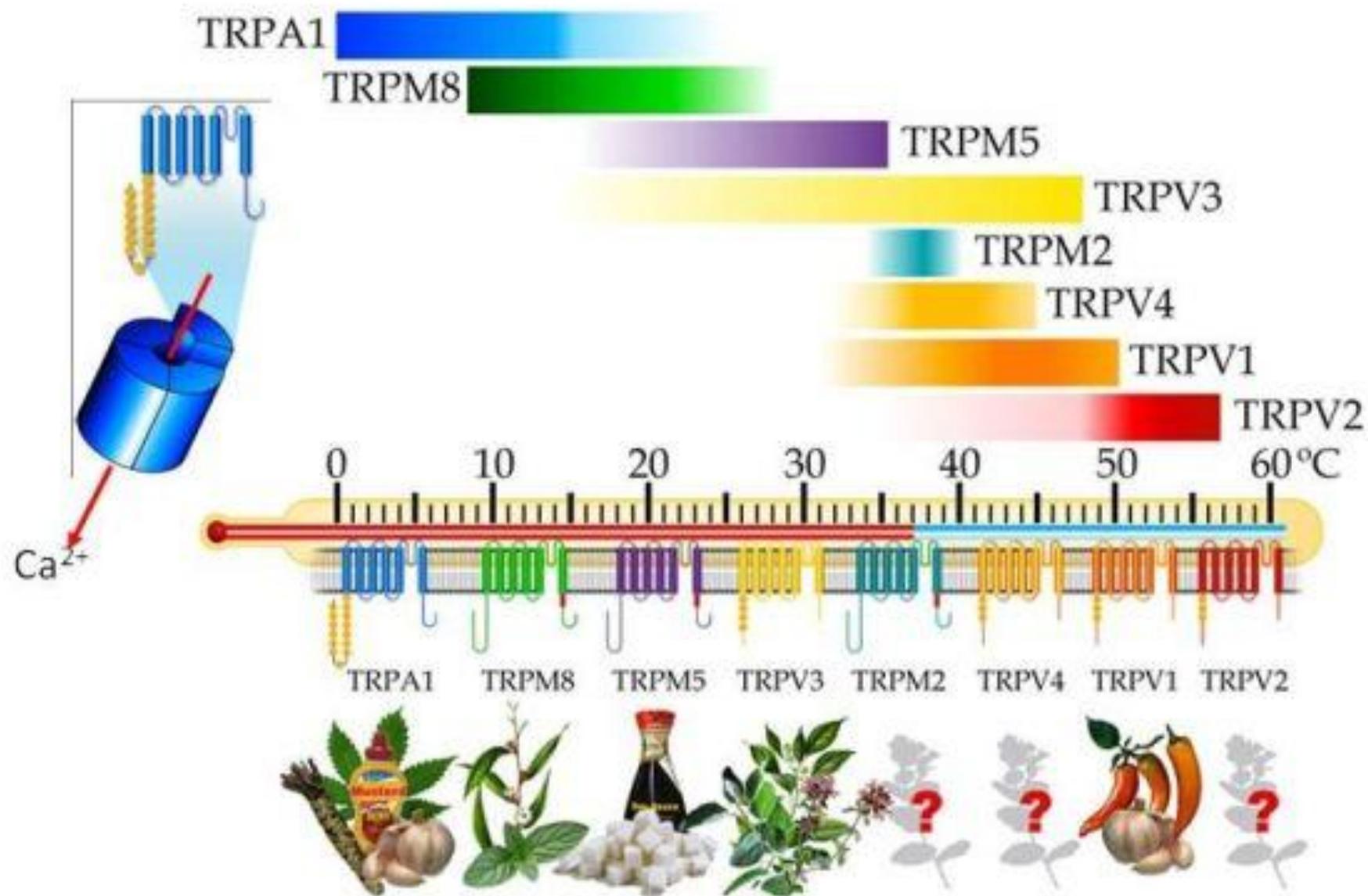
- располагаются в коже, подкожножировой клетчатке, внутренних органах, наружной стенке сосудов, мышцах;
- возбуждаются под действием механических раздражителей охлаждения и нагревания (14 оС и выше), растяжение полых органов;
- импульсы поступают в центральную нервную систему по волокнам группы С;
- регулируют процессы тканевого дыхания.

# Адекватные (специфические) раздражители для хеморецепторов - алгогены (тканевые, плазменные, нейропептиды)

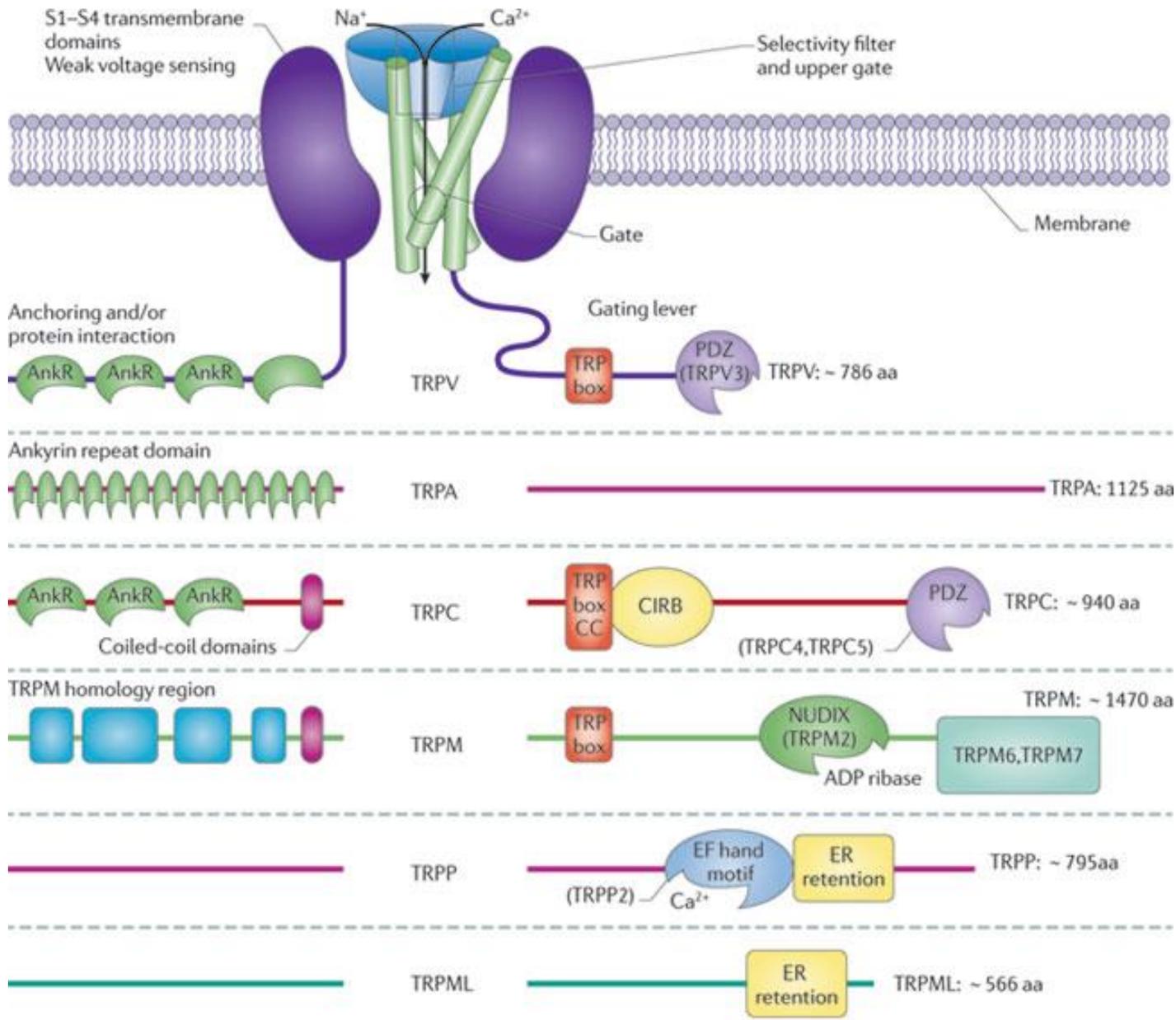
- **Нейропептиды** - вещество P (медиатор боли). При различных раздражениях на терминальных нервных волокнах выделяется вещество P, которое взаимодействует с хеморецепторами и генерирует болевые импульсы.
- **Тканевые** - освобождаются при травме ткани. Это серотонин, гистамин, некоторые простагландины,  $M^+$ ,  $Ca^{2+}$ . Эта группа веществ может воздействовать на хемоноцицепторы и инервировать нервные болевые импульсы.
- **Плазменные** - находятся в плазме крови в неактивном состоянии. Активируются при травме ткани и повышают действие основного медиатора боли - вещества P (т. е. сами боль не вызывают). Это кинины (брадикинин), каллидин, XII плазменный фактор.

**TRP ионные каналы** - семейство катионных каналов с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP) участвуют в восприятии температуры, механических и химических стимулов. При превышении порога возникает боль.

- TRPC (канонические) - связаны с фокальным сегментарным гломерулосклерозом.
- TRPV (ваниллоидные) - TRPV1 опосредует едкий запах и боль / горячие ощущения, вызванные капсаицином и пиперином.
- TRPA (анкириновые) - стресс (механические) рецепторы. Предположительно могут быть чувствительны к температуре; активируется изотиоцианатами (жгучими химическими веществами например горчичное масло и васаби).
- TRPM (melastatin) - ассоциированные с гипомагниемией со вторичным гипокальциемией
- TRPP (polycystin) - ассоциированы с поликистозом почек
- TRPML (mucolipin) - ассоциированы с сиаполипидозом
- TRPN (NOMPC) - не механорецепторный потенциал C - не найдены у млекопитающих



TRP Channels and Thermosensation



Большинство каналов TRP состоят из 6 трансмембранных спиралей с внутриклеточными N- и C-концами. У млекопитающих каналы TRP активируются и регулируются широким спектром разнообразных стимулов, в том числе многими посттранскрипционными механизмами, такими как фосфорилирование, ассоциацией рецепторов с G-белками, лиганд-регуляция и убихитинизация. Рецепторы обнаружены почти во всех типах клеток и в основном локализованы в клеточной мембране, модулирующий вход ионов.

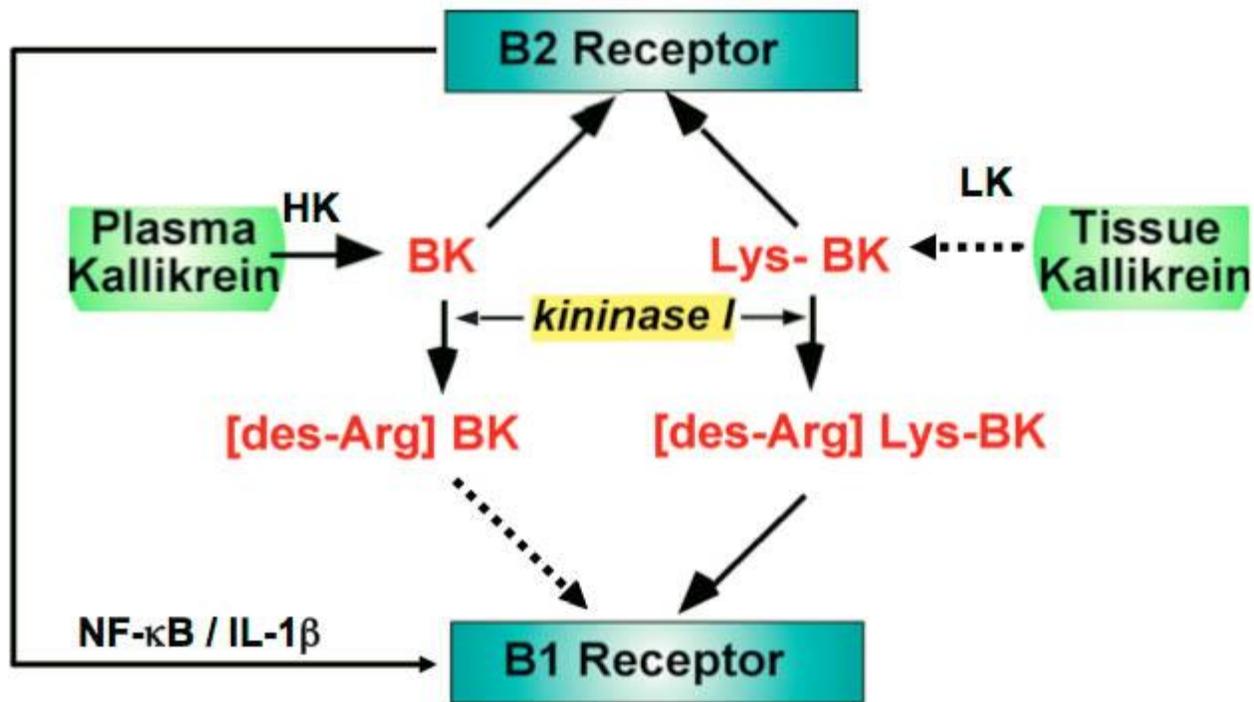
# Медиаторы воспаления и ноцицепторы

- Повреждение тканей приводит к высвобождению медиаторов воспаления активированными ноцицепторами или ненейрональными клетками, которые находятся в очаге или мигрируют в поврежденную область, в их числе тучные клетки, базофилы, тромбоциты, макрофаги, нейтрофилы, эндотелиальные клетки, кератиноциты и фибробласты.
- Этот «воспалительный суп» сигнальных молекул, включает в себя серотонин, гистамин, глутамат, АТФ, аденозин, вещество Р, кальцитонин-ген родственный пептид (КГП), брадикинин, эйкозаноиды, тромбоксаны, лейкотриены, эндоканнабиноиды, факторы роста нервов (ФРН), ФНО-альфа, интерлейкин 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), внеклеточных протеазы и протоны.
- Эти факторы действуют непосредственно на ноцицепторы путем связывания с одним или несколькими рецепторами на поверхности клетки, в том числе G белками рецепторов (GPCR), Trp каналы, кислотно-чувствительных ионных каналов (ASIC), калиевые двух поровые каналы (K2P) и тирозинкиназные рецепторы (TKR).

# Брадикинин

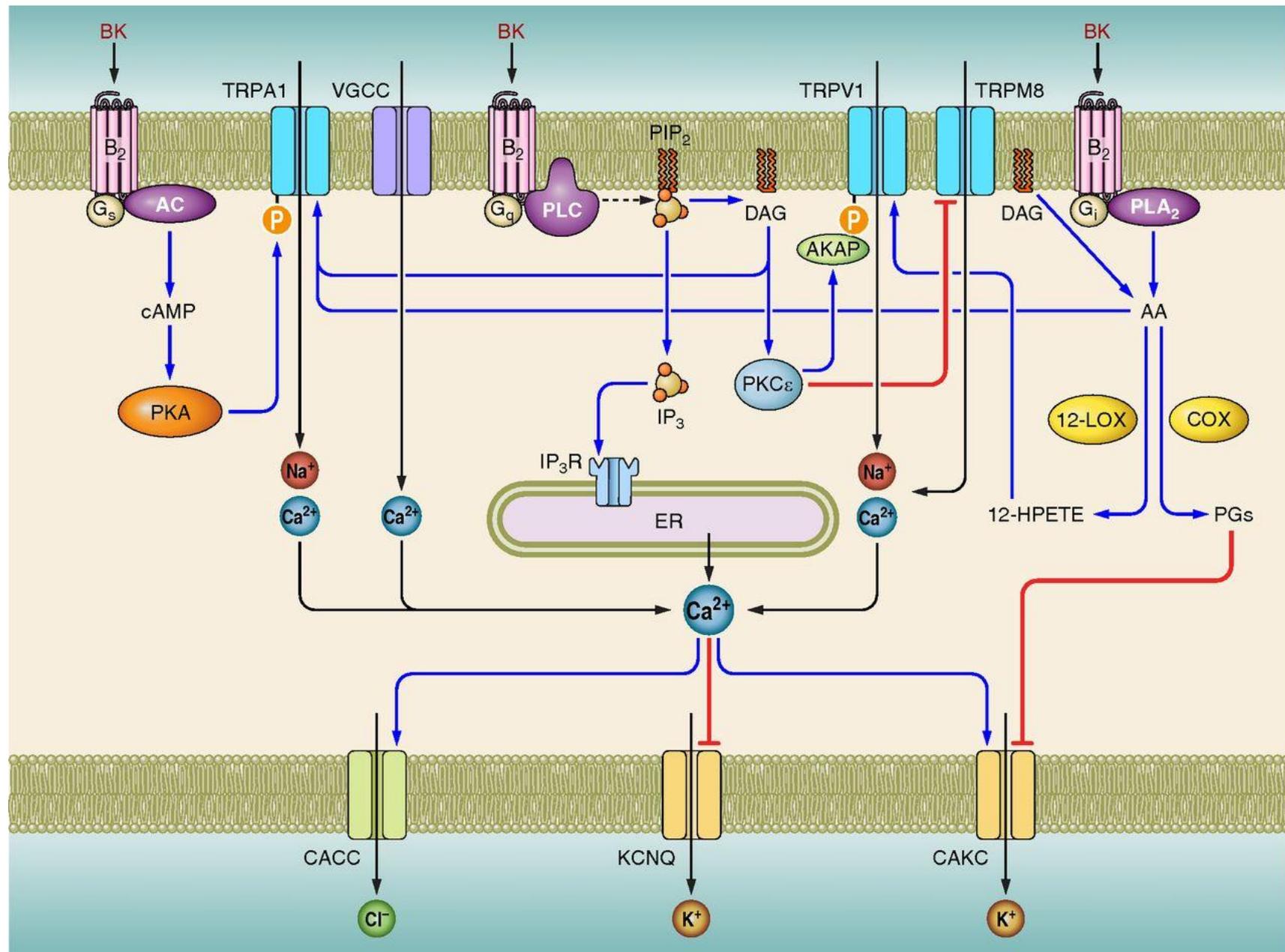
- Брадикинин — пептид, расширяющий кровеносные сосуды и потому снижающий артериальное давление. Ингибиторы АПФ[1], которые используются для снижения артериального давления, повышают уровень брадикинина. Брадикинин воздействует на кровеносные сосуды, высвобождая простаглицлин, оксид азота(II).
- Состав брадикинина: Арг-Про-Про-Гли-Фен-Сер-Про-Фен-Арг.
- Брадикинин — это физиологически и фармакологически активный пептид из кининовой группы белков, состоящий из девяти аминокислот.
- Считается, что брадикинин является основным фактором, обеспечивающим болевую чувствительность, являясь плазменным алгогеном

# Брадикининовый рецептор



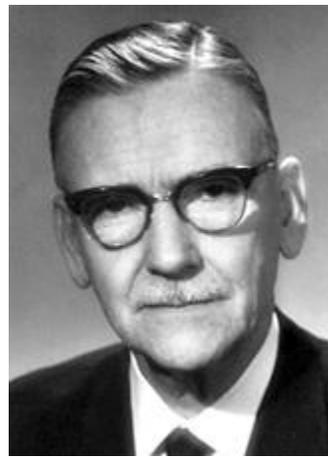
- Есть два брадикинина рецепторов: рецептор B1 и B2 рецептора.
- Брадикинина рецептор B1 (B1) является G-белком рецептор, кодируемый геном BDKRB1 в организме человека. Его основной лиганд является брадикинин, который генерируется в патофизиологических условиях, таких как воспаление, травмы, ожоги, шок, и аллергии. Рецептор B1 является одним из двух G-белковых рецепторов, которые были обнаружены, которые связывают брадикинин и опосредуют ответы в патофизиологических условиях. B1 белок синтезируется заново после повреждения ткани он участвует в генезе к хронических и острых воспалительных реакций (рис).

# Брадикинин

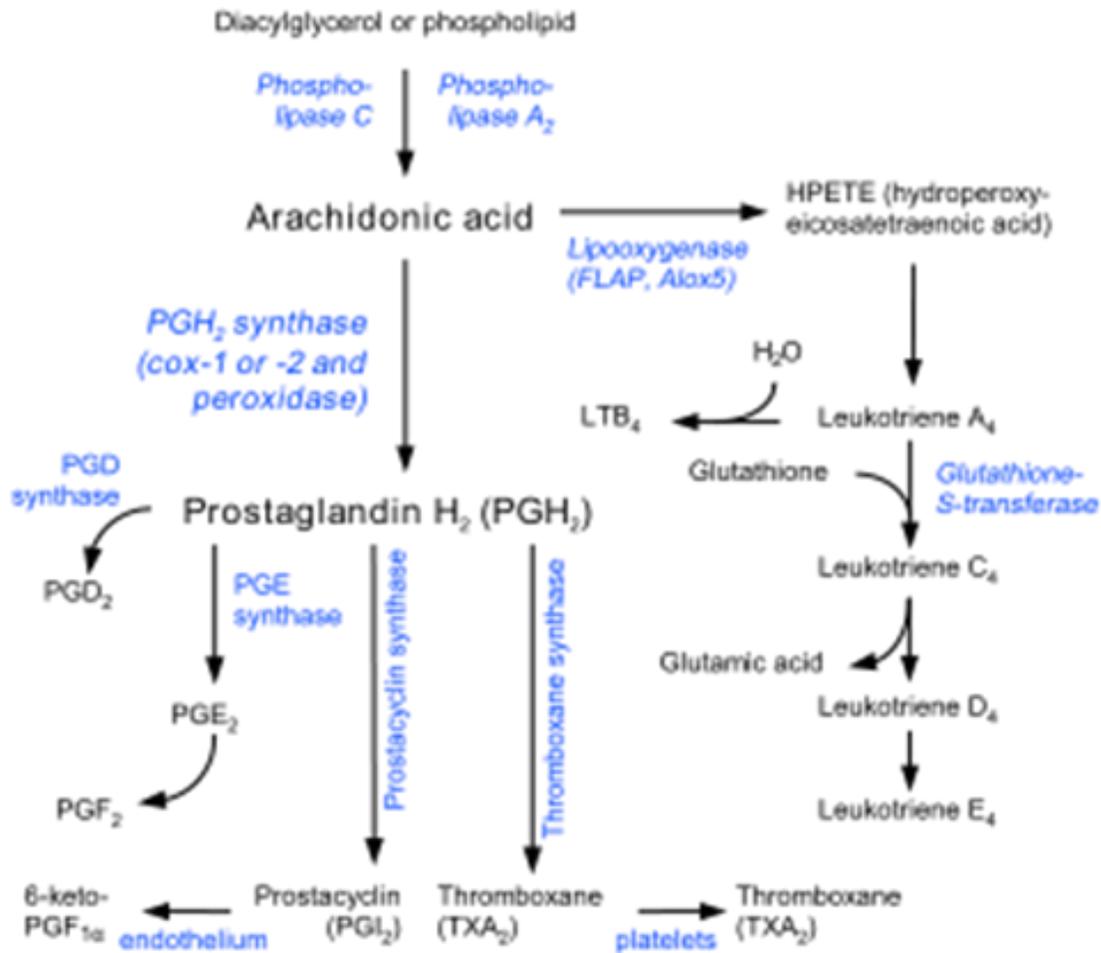


# Простагландины

- Впервые простагландин был выделен в 1935 году шведским физиологом Ульфом фон Эйлером из семенной жидкости, поэтому термин «простагландин» происходит от латинского названия предстательной железы (лат. *glandula prostatica*). Позже оказалось, что простагландины синтезируются во многих тканях и органах. В 1971 году Джон Вейн обнаружил, что аспирин является ингибитором синтеза простагландинов. За исследование простагландинов он и шведские биохимики Суне Бергстрём и Бенгт Самуэльсон получили в 1982 Нобелевскую премию по физиологии и медицине.



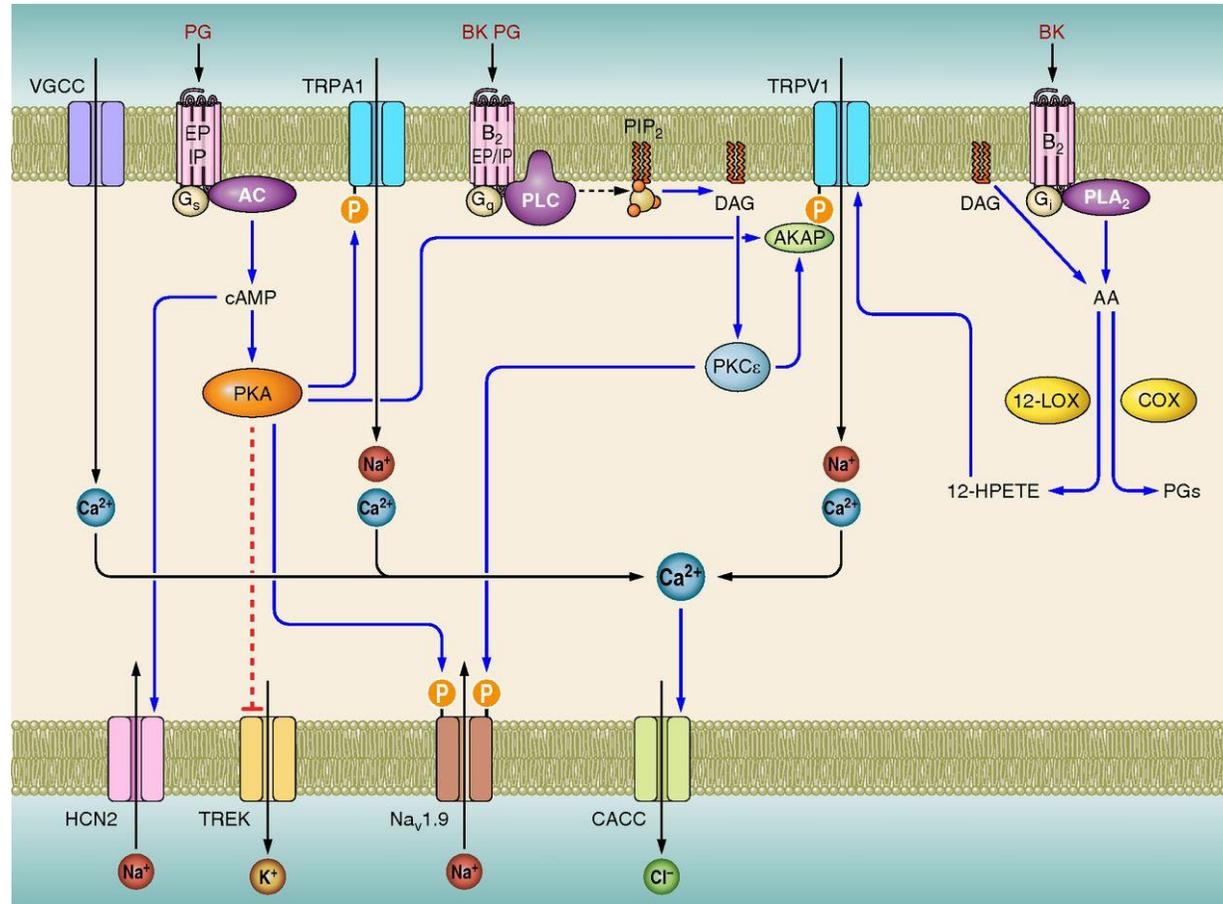
# Биосинтез



Синтез эйкозаноидов из арахидоновой кислоты. Простагландины находятся практически во всех тканях и органах. Простагландины синтезируются из незаменимых жирных кислот (НЖК). Промежуточный продукт образуется под действием фосфолипазы A2, который затем преобразуется либо по циклооксигеназному, либо по липоксигеназному пути. Циклооксигеназный путь синтезирует тромбоксаны, простаглицлин и простагландины D, E и F. Липоксигеназный путь синтеза, который активен в лейкоцитах и макрофагах, образует лейкотриены.

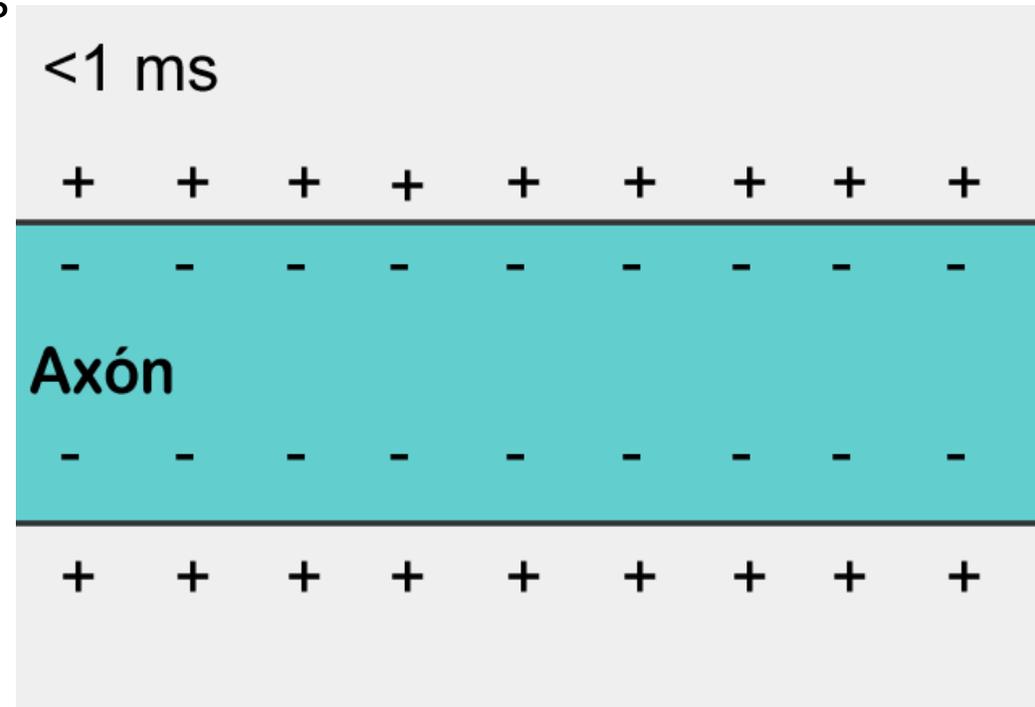
Жирная кислота	Тип НЖК	Тип
<a href="#">Гамма-линоленовая кислота (GLA) через ДГЛК</a>	<a href="#">ω-6</a>	Тип 1
<a href="#">Арахидоновая кислота (AA)</a>	<a href="#">ω-6</a>	Тип 2
<a href="#">Эйкозапентаеновая кислота (ЭПК)</a>	<a href="#">ω-3</a>	Тип 3

# Эйкозаноиды

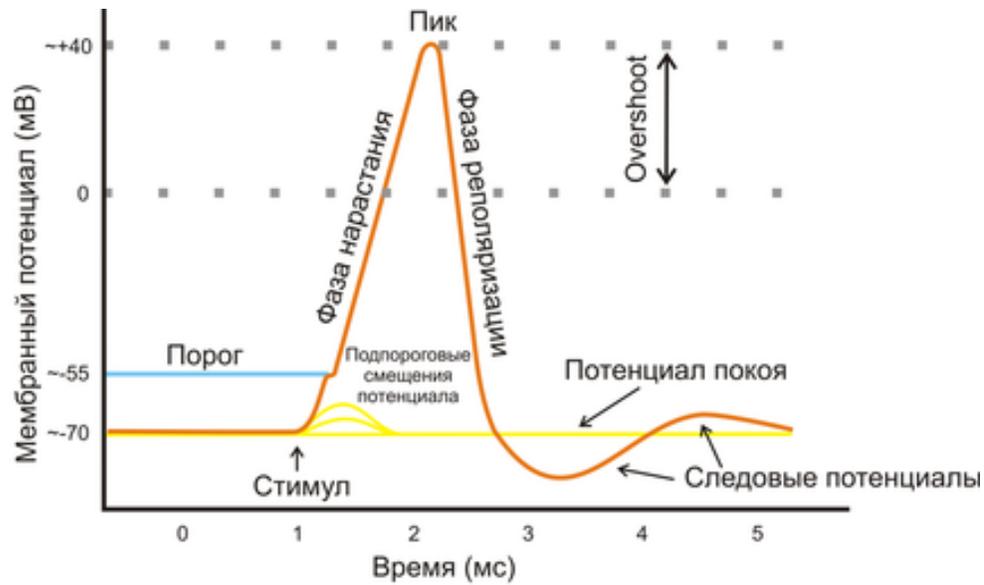


# Потенциál дéйствиá

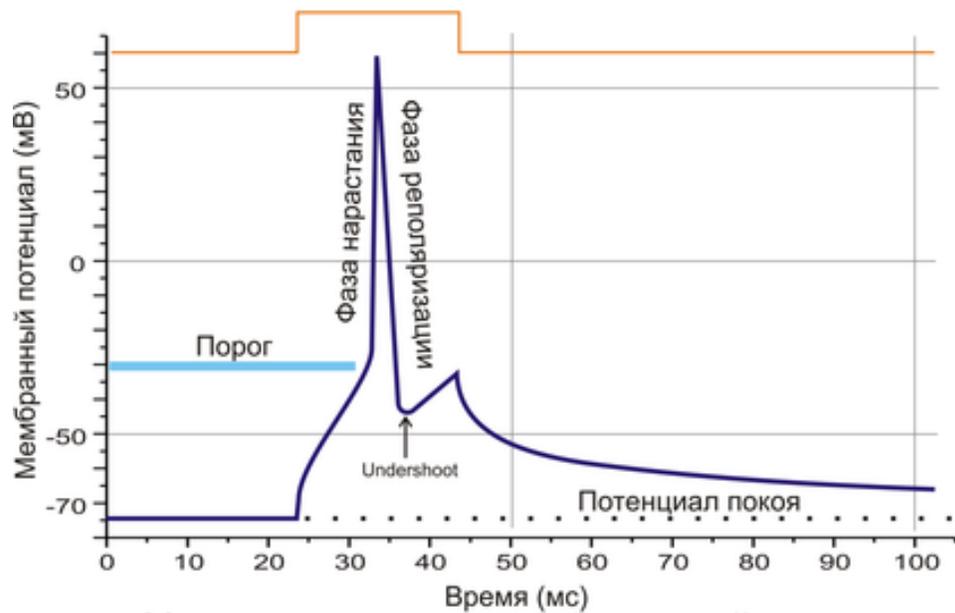
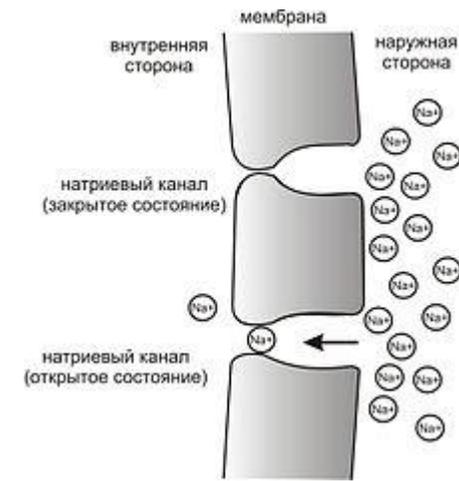
- — волна возбуждения, перемещающаяся по мембране живой клетки в виде кратковременного изменения мембранного потенциала на небольшом участке возбудимой клетки (нейрона или кардиомиоцита), в результате которого наружная поверхность этого участка становится отрицательно заряженной по отношению к внутренней поверхности мембраны, в то время, как в покое она заряжена положительно. Потенциал действия является физиологической основой нервного импульса.
- Благодаря работе «натрий-калиевого насоса» концентрация ионов натрия в цитоплазме клетки очень мала по сравнению с окружающей средой. При проведении потенциала действия открываются потенциал-зависимые натриевые каналы и положительно заряженные ионы натрия поступают в цитоплазму по градиенту концентрации, пока он не будет уравновешен положительным электрическим зарядом. Вслед за этим потенциал-зависимые каналы инактивируются и отрицательный потенциал покоя восстанавливается за счёт диффузии из клетки положительно заряженных ионов калия, концентрация которых в окружающей среде также значительно ниже внутриклеточной.



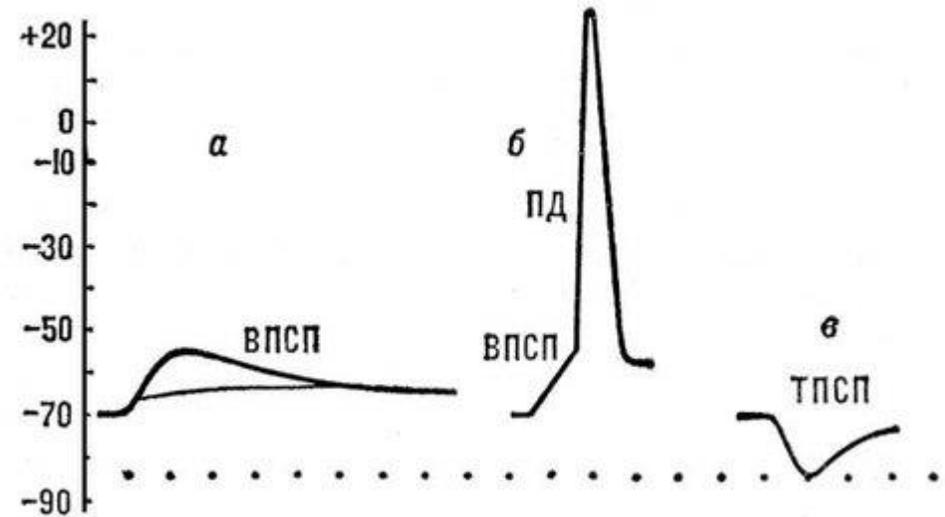
# Генерация потенциалов



Схематический потенциал действия

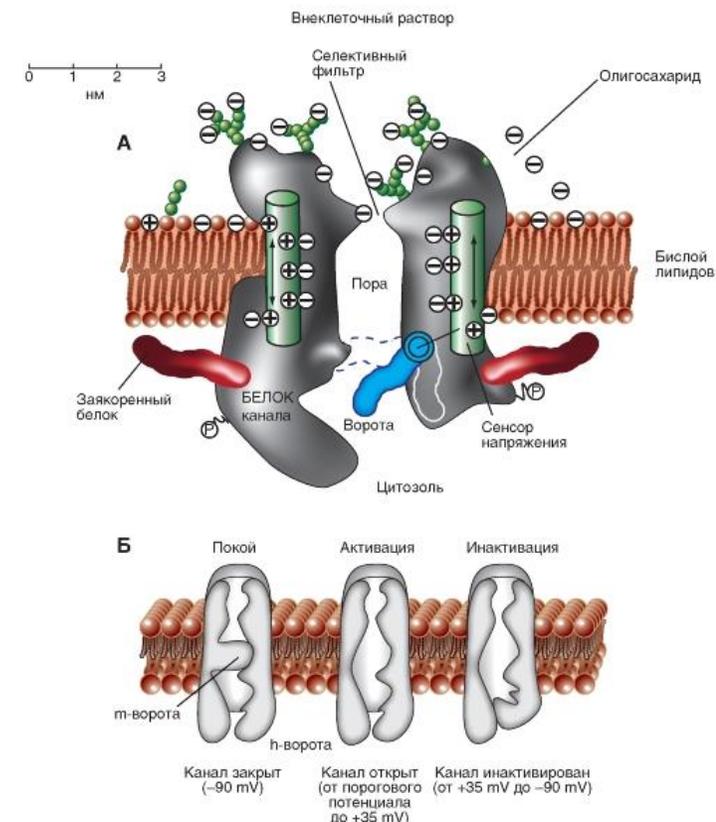


Ход реального потенциала действия



В настоящее время механизм работы ворот канала уже достаточно изучен. Одним из первых его попытался описать Б. Хилле. Согласно его точке зрения, основанной на экспериментах А. Ходжкина и А. Хаксли и собственных работах, в ответ на действие электрического раздражителя, т. е. на изменение трансмембранного потенциала, происходит изменение конформации белка потенциалуправляемого канала. Эти конформационные изменения регулируются электрическим полем внутри мембраны, носят стохастический характер и протекают за время от 30 мкс до 10 мс. Важно, что для открытия и закрытия канала не требуются высокоэнергетические химические соединения. Каналы открываются при одних и закрываются при других трансмембранных потенциалах. Было предположено, что электрическое поле действует на сенсор напряжения, который определяет трансмембранный потенциал. Затем сенсор напряжения должен передать эту информацию на саму канальную молекулу для ее конформационной перестройки и соответствующего изменения частоты открытия и закрытия канала.

В 1992 г. Б. Хилле предположил, что изменения конформации происходят в результате общего перераспределения заряда в макромолекуле, образующей канал, и выражаются в виде открытия или закрытия ворот канала. Другими словами, возможность открытия и закрытия ворот канала контролируется сенсором напряжения. В случае потенциалуправляемых каналов сенсор должен включать много заряженных групп, которые двигаются под действием электрического поля.



# Ионные каналы

- — порообразующие белки (одиночные либо целые комплексы), поддерживающие разность потенциалов, которая существует между внешней и внутренней сторонами клеточной мембраны всех живых клеток. Относятся к транспортным белкам. С их помощью ионы перемещаются согласно их электрохимическим градиентам сквозь мембрану. Такие комплексы представляют собой набор идентичных или гомологичных белков, плотно упакованных в липидном бислое мембраны вокруг водной поры. Каналы расположены в плазмалемме и некоторых внутренних мембранах клетки.
- Через ионные каналы проходят ионы  $\text{Na}^+$  (натрия),  $\text{K}^+$  (калия),  $\text{Cl}^-$  (хлора) и  $\text{Ca}^{2+}$  (кальция). Из-за открывания и закрывания ионных каналов меняется концентрация ионов по разные стороны мембраны и происходит сдвиг мембранного потенциала.
- Канальные белки состоят из субъединиц, образующих структуру со сложной пространственной конфигурацией, в которой кроме поры обычно имеются молекулярные системы открытия, закрытия, избирательности, инактивации, рецепции и регуляции. Ионные каналы могут иметь несколько участков (сайтов) для связывания с управляющими веществами.

# Классификация ионных каналов

**Согласно функциональной классификации, ионные каналы группируются по способам управления их состоянием на следующие виды:**

- Неуправляемые (независимые).
- Потенциал-управляемые (потенциал-чувствительные, потенциал-зависимые, voltage-gated).
- Лиганд-управляемые (хемо-управляемые, хемочувствительные, хемозависимые, лиганд-зависимые, рецептор-активируемые).
- Опосредованно-управляемые (вторично-управляемые, ион-активируемые, ион-зависимые, мессенджер-управляемые, управляемые метаболитами рецепторами).
- Совместно-управляемые (NMDA-рецепторно-канальный комплекс). Они открываются одновременно как лигандами, так и определённым электрическим потенциалом мембраны. Можно сказать, что у них двойное управление. Пример: NMDA-рецепторно-канальный комплекс, имеющий сложную систему управления, включающую в себя 8 рецепторных участков-сайтов, с которыми могут связываться различные лиганды.
- Стимул-управляемые (механочувствительные, механосенситивные, активируемые растяжением (stretch) липидного бислоя, протон-активируемые, температурно-чувствительные).
- Актин-управляемые (актин-регулируемые, actin-regulated, actin-gated channels).
- Коннексоны (двойные поры).

# Лиганд чувствительные ионные каналы или ионнотропные рецепторы

**классификация по структуре (строению) и происхождению от однотипных генов.**

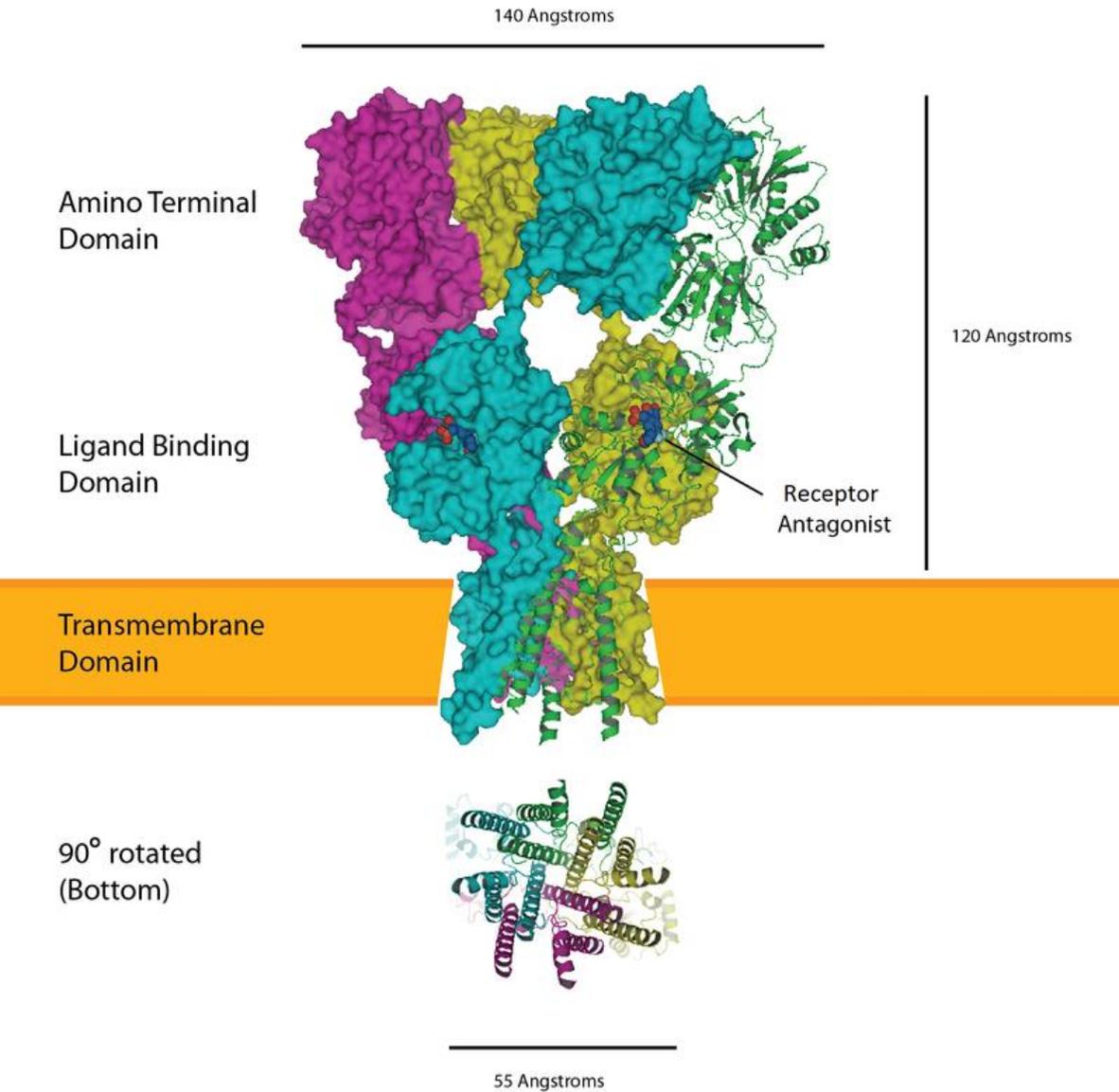
- с пуриновыми рецепторами (АТФ-активируемые);
- с никотиновыми АХ-рецепторами, ГАМК-, глицин- и серотонин-рецепторами;
- с глутаматными рецепторами.

При этом в одно и то же семейство попадают ионные каналы с разной ионной селективностью, а также с рецепторами к разным лигандам. Но зато образующие эти каналы белки имеют большое сходство в строении и происхождении.

Ионные каналы также можно классифицировать по селективности в зависимости от проходящих через них ионов: натриевые, калиевые, кальциевые, хлорные, протонные (водородные).

- **Анионные хемочувствительные каналы**
  - ГАМК<sub>a</sub> (GABA<sub>a</sub>)
  - Глициновые (GlyR) альфа и бета рецепторы
- **Катионные сус-петлевые рецепторы**
  - Серотониновые (5-HT<sub>3</sub>)
  - Никотиновые (nAChR)
  - Цинк активируемые каналы (ZAC)
- **Глутаматные рецепторы**
  - NMDA ,
  - AMPA ,
  - Каинатный
  - L-AP4 (L-2-амино-4-фосфорномасляная кислота)
- **АТФ-зависимые каналы P2X**

# Глутаматные рецепторы



Ионотропные рецепторы глутамата образуют тетрамеры с каждой субъединицей, состоящей из внеклеточного домена аминоконцевой (АТД, который участвует тетрамера в сборе), внеклеточный лиганд-связывающий домен (LBD, которая связывает глутамат) и трансмембранный домен (ТМД, который образует ионный канал). Трансмембранный домен каждой субъединицы содержит три трансмембранных спирали, а также половину мембранной спирали с возвратной петлей. Структура белка начинается с АТД на N-конце, за которым следует первая половина LBD, которая пересекается спиралями 1,2 и 3 ТМД перед продолжением заключительной половины LBD, а затем заканчивая спиралью 4 ТВД на с-конце. Это означает, что есть три связи между ТВД и внеклеточных доменов. Каждая субъединица тетрамер имеет сайт связывания для глутамата, образованного двумя LBD участками, образующими раскладную форму. Только две из этих сайтов в тетрамере должны быть заняты, чтобы открыть ионный канал. Пора в основном формируется половинной спирали 2 таким образом, который напоминает перевернутую калиевый канал.

# NMDA рецептор

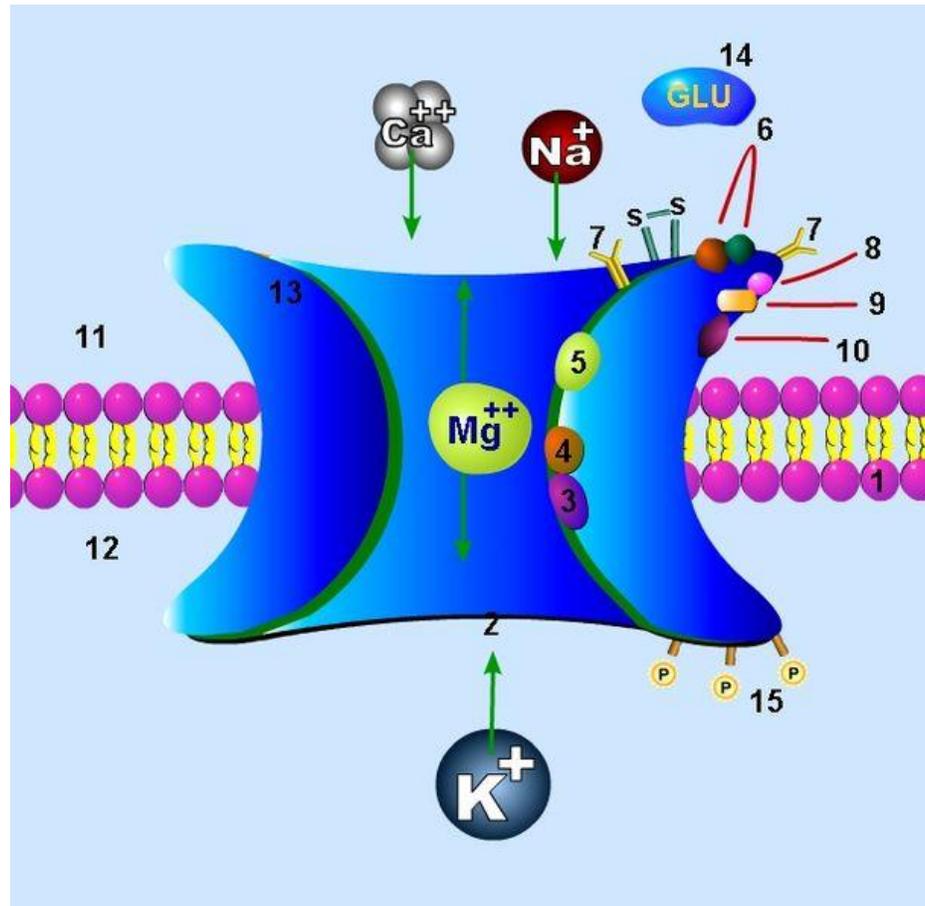


Схема NMDA-рецептора.

1. Клеточная мембрана
2. Канал, который блокируется магнием  $Mg^{2+}$  (3)
3. Участок блокировки  $Mg^{2+}$
4. Участок связывания галлюциногенов
5. Участок связывания цинка  $Zn^{2+}$
6. Участок связывания агонистов (глутамат) иантагонистов (APV)
7. Участки гликозилирования
8. Участки связывания протонов
9. Участки связывания глицина
10. Участок связывания полиаминов
11. Внеклеточное пространство
12. Внутриклеточное пространство
13. Комплексная (сложная) субъединица

**В отличие от других рецепторов, NMDAR одновременно восприимчив к эндогенным лигандам-агонистам иантагонистам и к изменению мембранного потенциала (англ. voltage-dependent).**

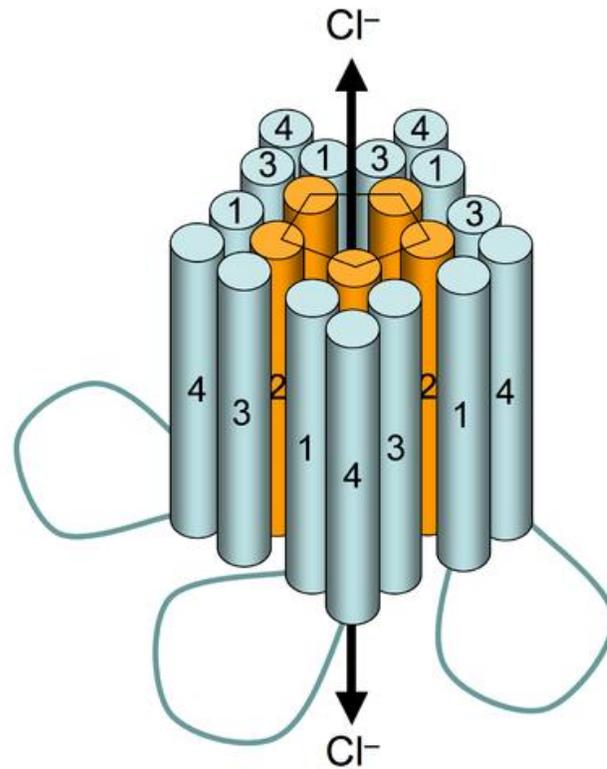
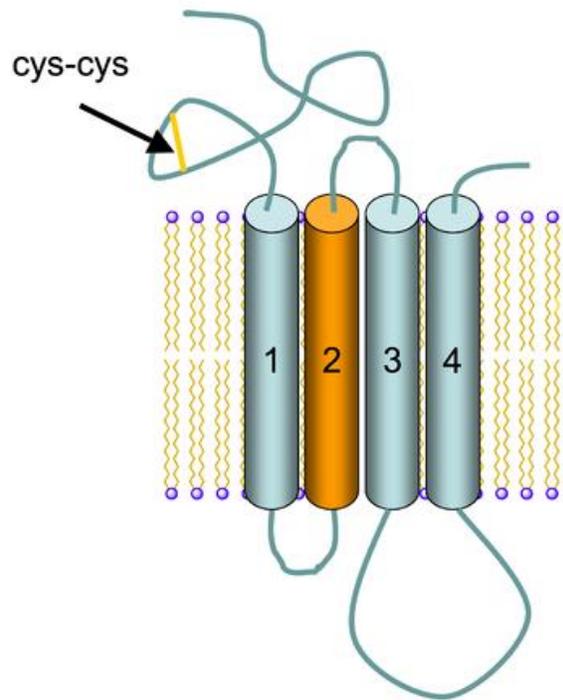
# ГАМК

- $\gamma$ -Аминомасляная кислота (ГАМК, GABA) — аминокислота, важнейший тормозной нейромедиатор центральной нервной системы человека и других млекопитающих. Аминомасляная кислота является биогенным веществом. Содержится в ЦНС и принимает участие в нейромедиаторных и метаболических процессах в мозге

# ГАМКА-рецептор

- — лиганд-зависимый ионный канал в химических синапсах нервной системы, который тормозит передачу нервного возбуждения и управляется с помощью ГАМК (основного нейротрансмиттера мозга). Это, наряду с ГАМКС-рецептором, один из двух ионотропных ГАМК-рецепторов, отвечающий за реакцию организма на гамма-аминомасляную кислоту. Помимо места, связывающего ГАМК, рецепторный комплекс содержит аллостерические сегменты, способные связывать бензодиазепины, барбитураты, этанол, фуросемид, нейростероиды и пикртоксин.

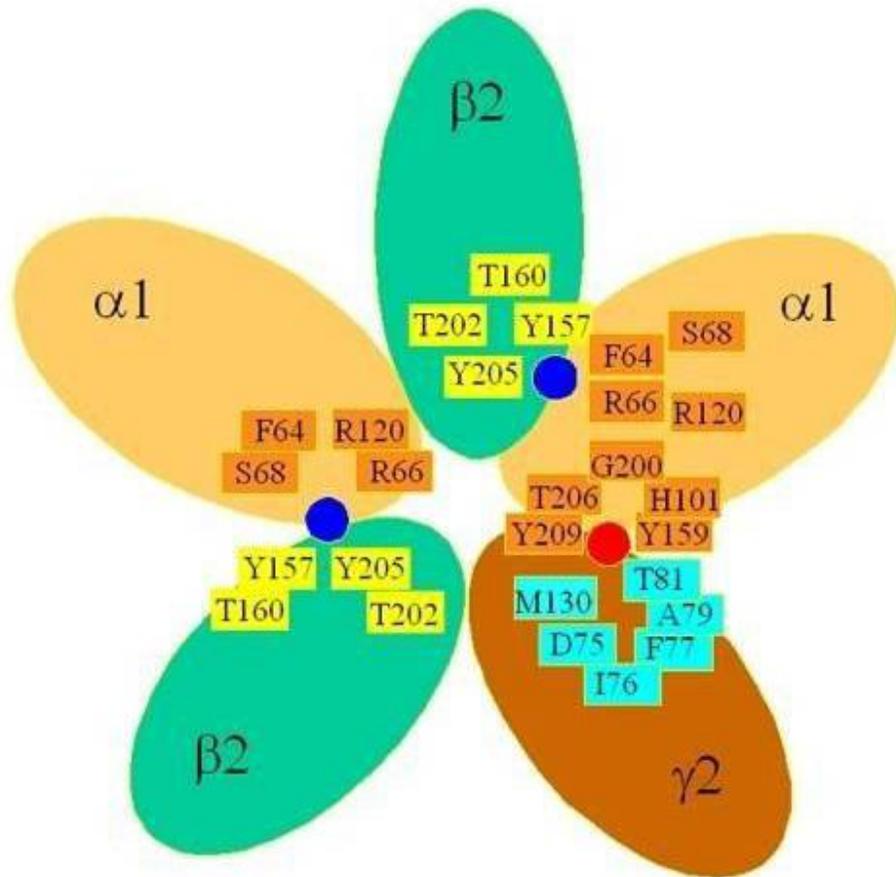
# Схема строения субъединицы ГАМКА- рецептора



Слева — топология субъединицы. Большой внеклеточный N-концевой домен несёт характеристический цистеиновый мостик (Cys-Cys), который присутствует во всех пентамерных ионных каналах, и места связывания агонистов и модуляторов. Трансмембранные домены показаны в виде цилиндров (1-4) с доменом TM2, выстилающим ионный канал (оранжевый). Крупнейшая внутриклеточная петля (между доменами TM3 и TM4) несёт места связывания многочисленных внутриклеточных модуляторов и сегменты, участвующие в стабилизации и фиксации рецептора в клеточной мембране. В процентах показаны относительные пропорции молекулы субъединицы рецептора, которые находятся по разные стороны плазматической мембраны и внутри неё.

Справа — четвертичная структура рецептора. Пентамерный комплекс субъединиц формирует нативный ГАМКА-рецептор, при этом домены TM2 каждой субъединицы расположены так, что формируют ионный канал, по которому проходят анионы  $\text{Cl}^-$  и  $\text{HCO}_3^-$  после активации рецептора агонистом (ГАМК).

# Активные центры ГАМК<sub>A</sub> рецептора



Места связывания ГАМК и бенздиазепинов на ГАМК<sub>A</sub>-рецепторе Пентамерная структура протеина демонстрирует расположение  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ -субъединиц в большинстве ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов. Участки связывания агонистов (синие) формируются на контактной поверхности между субъединицами разных семей, включая в себя несколько аминокислотных остатков как  $\alpha$ , так и  $\beta$  субъединиц. Аналогично сформирован единый участок, где связываются бензодиазепины (красный) между  $\alpha$  и  $\beta$  субъединицами. Показаны аминокислотные остатки, которые причастны к формированию указанных участков связывания.

# Нейропептиды

— пептиды (разновидность молекул белка), образующиеся в центральной или периферической нервной системе и регулирующие физиологические функции организма человека и животных.

## **Структура**

Нейропептиды содержат от 2 до 50-60 аминокислотных остатков. Более крупные полипептиды со схожей функцией относят к регуляторным белкам. Большинство нейропептидов имеет линейную структуру, но встречаются среди них и кольцевые молекулы (например, соматостатин). Циклизация осуществляется путём образования дисульфидных связей между остатками цистеина, находящихся на разных концах пептида.

# Опиоидные рецепторы (опиатные рецепторы)

- — разновидность рецепторов нервной системы, относящихся к рецепторам, сопряжённым с G белком. Основная их функция в организме — регулирование болевых ощущений.
- четыре основные группы опиоидных рецепторов:
  - $\mu$ - (мю),
  - $\delta$ - (дельта),
  - $\kappa$ - (каппа)
  - ноцицептиновые (ORL1) рецепторы.
- Они связываются как с эндогенными (вырабатываемые в организме), так и с экзогенными (поступающими извне) опиоидными лигандами. Опиатные рецепторы широко распространены в головном, спинном мозге, а также в желудочно-кишечном тракте и других органах.

# Нейропептиды синтез

- Вначале на рибосомах синтезируются более длинные полипептидные цепи — предшественники. Они обязательно начинаются с сигнальной последовательности, которая необходима для проникновения полипептида во внутреннее пространство эндоплазматической сети. Далее белки-предшественники транспортируются в мембранных пузырьках к нервным окончаниям и расщепляются протеазами в определенных местах.
- При этом высвобождается сразу несколько активных пептидов. В промежуточной доле гипофиза при расщеплении единого белка-предшественника **проопиомеланокортина** образуются, в зависимости от способа протеолиза,
  - типичные гормоны (**МСГ, липотропин и АКТГ**), которые являются также нейромодуляторами;
  - пептиды с исключительно нейромодуляторной функцией (**эндорфины** и близкий им **мет-энкефалин**).
- Готовые нейромодуляторы выделяются в синаптическую щель или окружающее межклеточное пространство. В синаптической щели и в нервных окончаниях нейропептиды могут подвергаться дальнейшему протеолизу. Часто при этом образуются новые нейропептиды — с похожей или даже совсем иной активностью.
  - Например, при протеолизе  **$\beta$ -липотропина** могут появляться **МСГ, мет-энкефалин и разные эндорфины**, а при протеолизе  **$\beta$ -эндорфина**  **$\alpha$ - и  $\gamma$ -эндорфины**.

# Опиатные рецепторы MOR

Рецептор	Подтип	Расположение	Функция
мю ( $\mu$ ) MOR	$\mu_1, \mu_2, \mu_3$	<ul style="list-style-type: none"><li>• головной мозг<ul style="list-style-type: none"><li>• кора (слои III и IV)</li><li>• таламус</li><li>• стриосомы</li><li>• околосводопроводное серое вещество</li></ul></li><li>• спинной мозг<ul style="list-style-type: none"><li>• студенистое вещество</li></ul></li><li>• периферические чувствительные нейроны</li><li>• желудочно-кишечный тракт</li></ul>	<p><b><math>\mu_1</math>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• анальгезия; физическая зависимость</li></ul> <p><b><math>\mu_2</math>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• эйфория; физическая зависимость</li><li>• угнетение дыхания</li><li>• миоз</li><li>• ослабление перистальтики ЖКТ</li></ul> <p><b><math>\mu_3</math>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• неизвестна</li></ul>

# Опиатные рецепторы DOP

Рецептор	Подтип	Расположение	Функция
дельта ( $\delta$ ) DOP	$\delta_1, \delta_2$	<ul style="list-style-type: none"><li>• Головной мозг (ядро моста, миндалевидное тело, зрительный бугор, глубокие слои коры)</li><li>• периферические чувствительные нейроны</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• анальгезия</li><li>• Антидепрессантные эффекты</li><li>• физическая зависимость</li></ul>

# Опиатные рецепторы КОР

Рецептор	Подтип	Расположение	Функция
каппа (κ) КОР	κ <sub>1</sub> , κ <sub>2</sub> , κ <sub>3</sub>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ГОЛОВНОЙ МОЗГ<ul style="list-style-type: none"><li>• <u>гипоталамус</u></li><li>• <u>околоводопроводное серое вещество</u></li><li>• <u>ограда</u></li></ul></li><li>• <u>спинной мозг</u><ul style="list-style-type: none"><li>• <u>студенистое вещество</u></li></ul></li><li>• периферические чувствительные нейроны</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <u>анальгезия</u></li><li>• <u>седация</u></li><li>• <u>МИОЗ</u></li><li>• <u>угнетение выработки АДГ</u></li><li>• <u>дисфория</u></li></ul>

Рецептор	Подтип	Расположение	Функция
<u>Ноцицептиновый</u> <u>рецептор</u> <b>NOR (ORL<sub>1</sub>)</b>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ГОЛОВНОЙ МОЗГ               <ul style="list-style-type: none"> <li>• кора</li> <li>• миндалевидное тело</li> <li>• гиппокамп</li> <li>• перегородочные ядра</li> <li>• поводок</li> <li>• гипоталамус</li> </ul> </li> <li>• СПИННОЙ МОЗГ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• тревожность</li> <li>• депрессия</li> <li>• аппетит</li> <li>• развитие толерантности к <math>\mu</math>-агонистам</li> </ul>

# Лиганды

- **Эндогенные**

- Эндогенные опиоидные пептиды вырабатываются в самом организме и реализуют свои опиоидные эффекты. Обнаружение опиоидных рецепторов привело к открытию их эндогенных лигандов. Вначале были обнаружены три семейства опиоидных рецепторов ([эндорфины](#), [энкефалины](#) и [динорфины](#)) в различных областях ЦНС, желудочно-кишечном тракте и других периферических тканях. Позднее были обнаружены [ноцицептины](#), [эндоморфины](#) и другие опиоидные пептиды. При этом эндорфины, эндоморфины проявляют максимальное сродство к рецепторам типа  $\mu$ , энкефалины — типа  $\delta$ , динорфины — типа  $\kappa$

- **Экзогенные**

- Экзогенные опиоиды поступают в организм извне и связываются с опиоидными рецепторами. Первым открытым опиоидом был [морфин](#), алкалоид [опийного мака](#), выделенный [Фридрихом Сертюрнером](#) из [опиума](#) в 1804 г. В настоящее время известно большое количество соединений (как производных морфина, так и веществ другой структуры), являющихся лигандами к опиоидным рецепторам. По происхождению различают естественные, синтетические и полусинтетические опиоиды. Многие из них используются в медицине в качестве [анальгетиков](#) и средств против [кашля](#).
- Агонисты  $\mu$ -опиоидных рецепторов обладают большим потенциалом злоупотребления, в краткосрочном периоде вызывая [эйфорию](#), а при систематическом употреблении — сильную [физическую](#) и [психическую](#) зависимость. По этой причине оборот опиоидов в большинстве стран контролируется.
- Некоторые экзогенные лиганды и их сродство к различным типам опиоидных рецепторов

Вещество	Сродство к рецепторам		
	μ	δ	κ
<u>Морфин</u>	++	+	+
<u>Героин*</u> , <u>Метадон</u> , <u>Фентанил</u>	++		
<u>Сальвинорин А</u>			+
<u>Кодеин</u> , <u>Оксикодон</u> , <u>Гидрокодон</u> , <u>Декстропропоксифен</u>	±		
<u>Бупрофанол</u>	--		++
<u>Пентазоцин</u>	±		+
<u>Бупренорфин</u>	±	--	--
<u>Налорфин</u>	-		+
<u>Нальбуфин</u>	--		++
<u>Налоксон</u> и <u>Налтрексон</u>	--	-	-

# Общие принципы фармакологии боли

Последовательность действий при назначении обезболивающих препаратов:

1 Прежде всего, необходим тщательный сбор анамнеза и внимательный осмотр пациента с выяснением эффективности и длительности ранее принимаемых препаратов, наличия сопутствующих заболеваний и лекарственных осложнений. Необходимо определить ведущий периферический компонент боли (сухожильно-мышечный, нейрогенный и др.), выяснить присутствие психосоциальных и эмоционально-стрессовых предикторов хронизации болевого синдрома. Анализ полученных данных позволит выбрать основную, специфическую для этого пациента, лекарственную группу (НПВС, блокаторы натриевых или кальциевых каналов, ингибиторы обратного захвата моноаминов и др.) и составить схему лечения.

2 Во-вторых, следует соблюдать принцип последовательности в назначении болеутоляющих средств, что означает следующее:

- иметь в наличии несколько лекарственных средств, поддерживающих аналгезию,
- использовать адекватный период времени для оценки эффективности препарата (возможно несколько недель),
- применять комбинации препаратов,
- насколько возможно, ограничить их побочное действие.

3 В-третьих, необходимо применять лекарственные средства только как компонент комплексной терапии боли, т.е. сочетать их с физиотерапией, поведенческой терапией, блокадами и, возможно, нейрохирургическими методами.

•